Chirales Erkennen mit Enzymen und Modellsystemen: Chromatographische Enantiomerentrennung, chemische und mikrobiologische Synthese von Glykolen und Oxiranen hoher Enantiomerenreinheit

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Bernhard Koppenhöfer
aus Schwäbisch Hall

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0076

Chirales Erkennen mit Enzymen und Modellsystemen: Chromatographische Enantiomerentrennung, chemische und mikrobiologische Synthese von Glykolen und Oxiranen hoher Enantiomerenreinheit

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Bernhard Koppenhöfer
aus Schwäbisch Hall

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 1980

Dekan : Prof. Dr. M. Hanack

1.Berichterstatter : Prof. Dr. E. Bayer

2.Berichterstatter : Prof. Dr. V. Schurig

A B S T R A C T :

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung von Glykolestern an Chirasil-Val und von Oxiranen an einem Nickelkomplex ermöglicht die genaue und direkte Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Glykolen, Oxiranen und zahlreichen weiteren Verbindungen, die durch chemische Umsetzungen korreliert werden. Der stereochemische Verlauf einiger Substitutionsreaktionen wird untersucht. Die korrigierten optischen Rotationen der reinen Enantiomeren zeigen häufig signifikante Abweichungen von Literaturwerten. Chirale NMR-Verschiebungsreagentien, die ebenfalls verwendet werden, sind weniger gut geeignet.

Die Reduktion von prochiralen α-Hydroxyacetophenonen mit Saccharomyces cerevisiae ergibt mit hoher chemischer und Enantiomerenausbeute R-Arylglykole, die nach dem Umkristallisieren nahezu enantiomerenrein sind. Die S-Antipoden sind durch analoge Reduktion der Acetoxyderivate zugänglich. Die Enantiomerenausbeute der enzymatischen Reduktionen ist kleiner als 100%. Durch Variation der Substrate können Enzyme am Aktivzentrum "abgetastet" werden. Modelle für die Wechselwirkung der Substrate mit Alkoholdehydrogenasen zeigen die Bedeutung von unpolaren und spezifischen Wechselwirkungen.

Die asymmetrische Oxidation von Phenylessigsäure mit einem Oxygenasenmodell ermöglicht mechanistische Schlußfolgerungen.

Thermodynamische Messungen der Wechselwirkung von Glykolestern, Binaphthylderivaten und Aminoalkoholperfluorpropionaten mit Chirasil-Val im Vergleich zu SE 30 zeigen die Signifikanz spezifischer CO-HN-Wechselwirkungen.

Das chirale Erkennen wird an Modellen untersucht.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1976 bis Januar 1979 unter der Leitung von
Prof. Dr. E. BAYER
im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. E. Bayer, meinem verehrten Lehrer, danke ich für die großzügige Unterstützung der Arbeit und sein Interesse, das er ihr stets entgegengebracht hat.

Herrn Prof. Dr. V. Schurig danke ich für viele wertvolle Ratschläge.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A) Allgemeiner Teil

1. Zur Problematik des chiralen Erkennens 1

2. Zur Problematik der Synthese und Enantiomerenreinheitsbestimmung optisch aktiver Glykole und Oxirane 6

3. Aliphatische Glykole und Oxirane, Bestimmung der Enantiomerenreinheit mit Komplexierungsgaschromatographie 12

3.1. 1.2-Epoxypropan 12

3.2. trans-2.3-Epoxybutan 24

3.2.1. Synthesen 24

3.2.2. Enantiomerenreinheit von S.S-2.3-Epoxybutan 29

3.2.3. Enantiomerenreinheit von S.S-2.3-Butandiol 33

4. Andere aliphatische Oxirane 38

4.1. 2.3-Epoxy-1-propanol 38

4.2. 2.3-Epoxybutansäuremethylester 41

5. Gaschromatographische Enantiomerentrennungen mit Chirasil-Val 43

5.1. Einführung 43

5.2. Trennung von Arylglykoldiestern 47

5.3. Trennung von atropisomeren Binaphthylsystemen 57

5.4. Thermodynamische Untersuchungen 65

5.4.1. Einführung 65

5.4.2. Ableitung einer einfachen Methode zur Bestimmung von ΔH 68

5.4.3. Diskussion und experimentelle Überprüfung 72

5.4.4. Meßwerte 74

5.4.4.1. Nettoretentionszeiten t_R'an "Chirasil-Val" 74
5.4.4.2. Nettoretentionszeiten t_R'an SE 30 77
5.4.5. Auswertung 80
5.4.5.1. ΔH-Werte 80
5.4.5.2. ΔΔG,ΔΔH-und ΔΔS-Werte der Enantiomeren 88
5.5. Modellbetrachtungen 95
5.5.1. Einführung 95
5.5.2. "Blackbox"-Verfahren: Substrat-Seite 98
5.5.3. Stationäre Phase 107
5.5.4. Mechanismus der Enantiomerentrennung von Diestern an "Chirasil-Val" 119
6. Synthese von Arylglykolen 133
6.1. Racemische Arylglykole 133
6.2. Optisch aktive Arylglykole 139
6.2.1. Synthesen mit Saccharomyces cerevisiae 139
6.2.2. Untersuchungen zur Absolutkonfiguration der Arylglykole 155
6.2.2.1. Klassische Racematspaltungen; zur Enantiomerenreinheit von Mandelsäuren 155
6.2.2.2. CD-Untersuchungen 162
6.2.3. Zur Stereoselektivität von Alkoholdehydrogenasen 168
6.2.4. Isolierung eines Metaboliten mit Oxiranstruktur 189
7. Versuche zur asymmetrischen Oxidation prochiraler Methylengruppen mit einem Oxygenasen-Modell 198
8. Arylsubstituierte Oxirane 206
8.1. Synthesen 206
8.2. Enantiomerenreinheit und korrigierte spezifische optische Rotation der arylsubstituierten Oxirane 210

8.3. Stereoselektivität der Ringöffnung von arylsubstituierten Oxiranen mit Basen 214
9. Versuche mit chiralen NMR-Verschiebungsreagentien 221

B) Experimenteller Teil
1. Allgemeines 235
2. Aliphatisch substituierte Oxirane 236
3. Aromatisch substituierte Oxirane 249
4. Aromatisch substituierte Glykole 256
4.1. Racemische Arylglykole 256
4.2. Optisch aktive Arylglykole 266
5. Substituierte Mandelsäuremethylester 284
6. Versuche zur Enantiomerenreinheit und Absolutkonfiguration der aromatisch substituierten Oxirane 286

C) Anhang
1. Ergänzungen zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung mit Chirasil-Val 289
2. Weitere Fehlerbetrachtungen 303
3. Modell zur Stereospezifität von 2.3-Butandioldehydrogenasen 307
4. Spektren 311

D) Literatur 334

E) Zusammenfassung 360

F) Lebenslauf

A B K Ü R Z U N G E N

NBS	N-Bromsuccinimid
BSTFA	Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
TMS-	Trimethylsilyl-
TFA-	Trifluoracetyl-
PFP-	Pentafluorpropionyl-
HFB-	Heptafluorbutyryl-
tbc	t-Butylhydroxymethylen-1R-campherat
tfc	Trifluoracetyl-1R-campherat
hfbc	Heptafluorbutyryl-1R-campherat
ADH	Alkoholdehydrogenase
YADH	Alkoholdehydrogenase aus Hefe
LADH	Alkoholdehydrogenase aus Leber
NAD(H)	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid
PAD(H)	Pyridin-Adenin-Dinucleotid
S.cerevisiae	=Saccharomyces cerevisiae
% ee	% enantiomeric excess = Enantiomerenüberschuß

1. ZUR PROBLEMATIK DES CHIRALEN ERKENNENS

Chiralität ist die Eigenschaft, die ein Objekt von seinem Spiegelbild differenziert.

Forderte bereits 1808 Wollaston[1] als Konsequenz der Dalton'schen Atomtheorie eine "geometrische Konzeption der relativen Anordnung der Atome in allen drei Dimensionen", so dauerte es doch bis zum Jahre 1874, daß Van't Hoff[2] und LeBel[3] auf der Basis der Ideen von Kekulé und Pasteur eine molekulare Theorie der Chiralität begründeten[4]. Dem kühnen Unterfangen folgte die geharnischte Kritik Kolbe's[5]:

"(...) Folge davon ist das Überhandnehmen des Unkrauts der gelehrt und geistreich scheinenden, in Wirklichkeit trivialen, geistlosen Naturphilosophie, welche, vor 50 Jahren durch die exakte Naturforschung beseitigt, gegenwärtig von Pseudonaturforschern aus der (...) Rumpelkammer wieder hervorgeholt und, gleich einer Dirne modern herausgeputzt und neu geschminkt, in die gute Gesellschaft (...) einzuschmuggeln versucht wird (...) Ein Dr. J.H. Van't Hoff (...) findet, wie es scheint, an exakter chemischer Forschung keinen Geschmack. Er hat es bequemer erachtet, den Pegasus zu besteigen (...) und in seiner "la chimie dans l'espace" zu verkünden, wie ihm auf dem durch kühnen Flug erklommenen chemischen Parnaß die Atome im Weltenraume gelagert erschienen sind (...) Es gehört zu den Zeichen der Zeit, daß die modernen Chemiker sich berufen und im Stande erachten, für alles eine Erklärung

zu geben, und wenn dazu die gewonnenen Erfahrungen nicht ausreichen, zu übernatürlichen Erklärungen greifen (...)" So bedenkenswert diese Sätze damals wie heute (!?) erscheinen mögen, steht doch die Nützlichkeit der Chiralität bei der Aufklärung von Strukturen und Mechanismen in Chemie[6,7], Biochemie[8-10] und Pharmazie[11,12] außer Frage. Historisch interessante Beispiele sind die Korrelation der Chiralität von Ascorbinsäuren mit der Geschwindigkeit ihrer enzymatischen Oxidation[13] und die Korrelation der physiologischen Aktivität von Amphetaminen mit den physikalischen Eigenschaften der entsprechenden diastereomeren Mandelate[14]. Die Untersuchung komplexer biologischer Systeme mithilfe von Enantiomeren wurde gelegentlich als "Asymmetrische Analyse" bezeichnet[15].

Die Fähigkeit eines Systems, Enantiomere zu unterscheiden bzw. " zu erkennen" (chiral recognition), wird mit verschiedenen Methoden untersucht, die sich prinzipiell auf die folgenden beiden Grenzfälle zurückführen lassen:

(1) Ein mehr oder weniger unbekanntes System (Selektor[16]) wird durch geeignete Variation des Substrats (Selektand[16]) "abgetastet".

(2) Ein möglichst überschaubares, gut charakterisiertes Selektor-Selektand-System wird quantitativ ausgewertet.

Bei einfach strukturierten Systemen kann allerdings die Gefahr bestehen, daß die Effekte zu klein werden und daher nicht mehr gemessen werden können. Interessante Perspektiven ergeben sich jedoch durch das enge Zusammenführen

der chiralen Partner als Liganden an definierten Übergangsmetallkomplexen[17].

Daß die bis jetzt bekannten Untersuchungen eher der Kategorie (1), als der Kategorie (2) zuzuordnen sind, hat verschiedene Ursachen:

Bei der asymmetrischen Synthese mithilfe homogener Übergangsmetallkatalysatoren[18-21] wie auch bei der gaschromatographischen Racematspaltung mit Dicarbonylrhodium-(I)-3-trifluoracetyl-(1R)-campherat[22] kennt man nur die entsprechenden Vorstufen des Selektors mit Sicherheit. Es gibt aber auch Selektoren, deren chirales Prinzip überhaupt nicht bekannt ist - wie bei der chromatographischen Racematspaltung mit kondensierten Kronenäthern[23] - oder nur sehr lückenhaft, wie bei den Geschmacks- und Geruchsreceptoren[24] bzw. bei den Pheromonreceptoren der Insekten[24-28]. Bei statistisch verteilten Copolymeren, die verschiedentlich zur chromatographischen Racematspaltung herangezogen wurden[29-34], läßt sich die Konstitution nicht exakt angeben, sondern allenfalls durch die statistische Verteilung der funktionellen Gruppen charakterisieren. Zahlreiche Enzyme wurden hinsichtlich ihrer Konstitution (Sequenz) aufgeklärt[35], jedoch kann die Frage nach bevorzugten Konformationen, insbesondere nach bestimmten Konformationsänderungen bei der Wechselwirkung mit dem Substrat, trotz umfangreicher faszinierender Untersuchungen - z.B. an Lactatdehydrogenase - noch nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden[36]. Das gleichzeitige Auftreten unterschiedlicher Selektoren kann weitere Ein-

schränkungen bedingen. Verschiedene Spezies werden bei chiralen Lanthanidverschiebungsreagentien[37,38] und auch bei den entsprechenden Komplexen der d-Elemente[39,40] diskutiert, unterschiedlich gebaute aktive Zentren bei chiral modifizierten Metalloberflächen, die zur heterogen katalysierten asymmetrischen Synthese[41,42] und zur chromatographischen Racematspaltung[7] eingesetzt wurden.

Es wäre jedoch völlig unangebracht, aus all diesen Vorbehalten pessimistische Schlussfolgerungen zu ziehen. Vielmehr leistete in vielen der angeführten Fälle gerade das "chirale Erkennen" einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung von Struktur und Wirkungsweise der entsprechenden Selektoren.

Die Selektor-Selektand-Wechselwirkung ist in der Regel ein dynamischer, reversibler Prozeß, und es ist daher in jedem Fall schwierig, sinnvolle Ergebnisse zu erhalten. Die röntgenographische Untersuchung kristalliner Selektor-Selektand-Addukte[43,44] liefert nur ein statisches Bild, das zudem durch Kristallgittereffekte[45] verfälscht werden kann, da sich der interessierende Vorgang im allgemeinen im flüssigen Zustand abspielt. Die NMR-Spektroskopie bietet eine wichtige Alternative. Allerdings kann das Lösungsmittel die Ergebnisse verfälschen, z.B. durch Veränderung der Selektor-Selektor-Wechselwirkung[46], wie dies im Fall der ^{13}C-NMR-Spektren von Addukten zwischen Amidsubstraten und chiralen Ureid-GC-Phasen[47] angenommen werden muß.

Es ist daher wünschenswert, die Untersuchungen direkt am dynamischen System durchzuführen. Thermodynamische Para-

meter können auf elegante Weise durch temperaturabhängige gaschromatographische Messungen erhalten werden[48]. Dieses Verfahren wurde aber bisher auf die Differenz der jeweiligen Wechselwirkung zwischen enantiomeren Substraten und der chiralen Phase[49,50] beschränkt.

In der vorliegenden Arbeit sollte eine Korrelation zwischen solchen Wechselwirkungsdifferenzen und den für die Enantiomerentrennung verantwortlichen Wechselwirkungen selbst hergestellt werden. Die verbreitete Methode, thermodynamische Parameter aus den Verteilungskoeffizienten zu bestimmen, wurde dabei wegen der dort auftretenden Fehlerquellen[51] vermieden.

Die verwendete chirale GC-Phase "Chirasil-Val"[29,52] kann als Enzymmodell angesprochen werden[53], das interessante Rückschlüsse auf wichtige biochemische Mechanismen ermöglichen könnte. Durch geeignete Variation der Substratstruktur sollte auch das chirale Erkennen bei der enzymatischen Reduktion von prochiralen Carbonylverbindungen mit Bäckerhefe (Saccharomyces cerevisiae) untersucht werden. Diese Ergebnisse waren zu ergänzen durch Versuche mit chiralen NMR-Verschiebungsreagenzien und klassische Racematspaltungen.

2. ZUR PROBLEMATIK DER SYNTHESE UND ENANTIOMERENREINHEITS-BESTIMMUNG OPTISCH AKTIVER GLYKOLE UND OXIRANE

Als Ausgangsmaterial zur Synthese von enzymanalogen Katalysatoren[20] mit helicaler Chiralität[54] sollten geeignet substituierte optisch aktive Oxirane dargestellt werden, wobei folgende Aufgaben zu bewältigen waren:

- Einfache, ungefährliche und preiswerte Synthesemethoden, die die Darstellung der Oxirane in 10g- bis 100g-Mengen ermöglichen.
- Aufklärung der Absolutkonfiguration.
- Bestimmung der Enantiomerenreinheit, die einen Wert in der Nähe von 100% erreichen sollte.

Die Angabe der optischen Reinheit, die nicht immer mit der tatsächlichen Enantiomerenzusammensetzung übereinstimmt[55], setzt chemische Reinheit und genaue Kenntnis der absoluten spezifischen optischen Rotation des reinen Enantiomeren voraus. Dies ist oft gar nicht oder nur durch einen unverhältnismäßig hohen Aufwand zu erreichen. Gelegentlich ist auch der Nachweis von Verunreinigungen, wie z.B. Wasserspuren, mit Schwierigkeiten verbunden. Von kristallinen Substanzen kann häufig keine verläßliche optische Reinheitsbestimmung durchgeführt werden, da beim Umkristallisieren eine Veränderung der Enantiomerenzusammensetzung befürchtet werden muß. Da dies auch bei Arylglykolen zutrifft, sind einige in der Literatur[56-58] gezogene mechanistische Schlußfolgerungen inkorrekt, wie in dieser Arbeit gezeigt werden soll.

Noch problematischer ist jedoch die Frage nach dem absoluten spezifischen Drehwert des reinen Enantiomeren. Am Beispiel des 2.3-Butandiols soll demonstriert werden, daß gelegentlich[59,60] der maximale Literaturwert sogar zu hoch ist, wenn auch der maximal erreichbare Wert meistens unterschritten wird.

Häufig wird als Argument für eine hohe Enantiomerenreinheit die Kristallisation von Diastereomeren[45] bis zur konstanten optischen Rotation angeführt. Blaschke[61] zeigte aber beim Chloroquin, daß die Enantiomerenreinheit auf diesem Weg nur 8% betrug; eine mögliche Ursache ist die Mischkristallbildung[62]. Auch die Enantiomerenanreicherung durch spontane Kristallisation kann sehr unbefriedigend verlaufen, so wurde z.B. ein Antipode des Arzneimittels Noludar aus dem Racemat durch 400 Kristallisationen erhalten[63].

Im übrigen besteht das Vorurteil, daß Naturprodukte a priori enantiomerenrein sein sollten. Dabei wird u.a. übersehen, daß auch die Stereoselektivität von Enzymen den Gesetzen der Physik unterworfen ist. Außerdem kann die Natur auch "bewußt" mit dem Enantiomerengemisch arbeiten, wie beim Sulcatol[64]. Das natürliche Pheromon besteht nur zu 65% aus dem S-Isomer[64], dagegen sind die "reinen" Antipoden für sich "inaktiv"[65]. Milchsäure wird zwar infolge einer sehr spezifischen Wechselwirkung der Carboxylatgruppe des Pyruvats mit Arg-171 in der Lactatdehydrogenase[36] in besonders hoher Enantiomerenreinheit gebildet, kann aber durch Lactatracemase in bestimmten Organismen racemisiert werden[66]. Plouvier[67] erwähnt bei 110 Verbindungen das Auftreten von beiden

Enantiomeren in Pflanzen, wobei auch verschiedene Racemisierungsmöglichkeiten abgehandelt werden.

Aus diesen Betrachtungen sind im Hinblick auf die anzuwendende Synthesestrategie und Analytik wesentliche Schlußfolgerungen zu ziehen. Da die gelegentlich durchgeführte klassische Enantiomerentrennung spezieller Oxirane[68-72] auf Moleküle mit geeigneten zusätzlichen funktionellen Gruppen beschränkt bleibt, müssen die gewünschten Oxirane über verschiedene Zwischenstufen aus mehr oder weniger leicht verfügbaren optisch aktiven Ausgangssubstanzen dargestellt werden. Diese sind entweder kommerziell erhältliche Naturstoffe – wie L-Alanin, L-Threonin, D-Mannit, L-Milchsäure – oder durch enzymatische asymmetrische Reduktion von Hydroxyketonen dargestellte neue Arylglykole oder durch Racematspaltung erhältliche Mandelsäuren.

Da die Enantiomerenreinheit all dieser Verbindungen in jedem Fall kritisch zu betrachten ist, muß sie mithilfe einer direkten Methode bestimmt werden. Hierzu müssen beide Antipoden getrennt nachgewiesen werden, ohne dabei das Enantiomerenverhältnis – z.B. durch Racemisierung oder bevorzugte Auswahl eines Antipoden – zu verändern.

Besonders gut bewährt hat sich zu diesem Zweck die chromatographische Enantiomerentrennung mit chiralen stationären Phasen[73-75] und die NMR-Spektroskopie in Anwesenheit von optisch aktiven Verschiebungsreagentien[37]. Dagegen droht bei der Chromatographie von Diastereomeren[76,77] die Gefahr einer kinetischen Racematspaltung[76,78] im Derivatisierungsschritt, auch kann das unterschiedliche physikalische Ver-

halten von Diastereomeren[79] Verfälschungen mit sich bringen. Eine problematische Vorbedingung bei der Enantiomerenanalyse nach dieser Methode ist außerdem die absolute Enantiomerenreinheit des chiralen Partners, da nicht zwischen den Enantiomerenpaaren $^{R}A\text{-}^{S}B$ und $^{S}A\text{-}^{R}B$ bzw. $^{R}A\text{-}^{R}B$ und $^{S}A\text{-}^{S}B$ unterschieden werden kann. Demgegenüber bedingt bei chiralen Phasen die Kontaminierung durch den falschen Antipoden lediglich einen Rückgang der Trennwirkung.
Die NMR-Spektroskopie von Diastereomeren[80] leidet ebenfalls an den oben erwähnten prinzipiellen Nachteilen, während die Verwendung von chiralen Solventien im NMR[81] durch sehr geringe chemische Verschiebungsdifferenzen limitiert wird[82]. Der Nachweis geringer Anteile eines Antipoden (1-5%) mit chiralen NMR-Verschiebungsreagenzien ist mit großen Schwierigkeiten verbunden. Versucht man, die relativ geringe Empfindlichkeit durch Verwendung von FT-Geräten zu steigern, so kann sich die Magnetisierung von undefinierten Kontaminanten der Lanthanidkomplexe im Spektrometerfeld[37] sehr störend auswirken. Es zeigte sich im Verlauf dieser Arbeit, daß unter solchen Bedingungen die Anwesenheit von 10% eines Antipoden nicht mehr festgestellt werden konnte. Wenngleich durch empirische Maßnahmen eine Verbesserung erreicht werden kann[37], erfordert die Optimierung der verschiedenen Parameter in den meisten Fällen umfangreiche Untersuchungen [37,82]. Außerdem können sich Überlappungen mit anderen Signalen der Probe oder des Shiftreagens, aber auch mit Rotationsseitenbanden und ^{13}C-Satelliten störend auswirken. Daß die NMR-Methoden in der Regel reine Substanzen benötigen[83],

ist ein weiterer prinzipieller Nachteil, der bereits bei der Polarimetrie diskutiert wurde.

Die Gaschromatographie mit chiralen stationären Phasen in Dünnfilmkapillaren ist durch ihre extrem hohe Trennleistung (10^5 - $5 \cdot 10^5$ theor. Böden) bei geringem Substanzbedarf (etwa 10^{-9}g) und relativ kurzer Analysenzeit (1-10^2 min) für die analytische Bestimmung von Enantiomeren aus komplexen Gemischen geradezu prädestiniert. Die erstaunliche Genauigkeit (im Extremfall bis 10^{-2} %ee) der Auswertung von Enantiomerenreinheiten in der Größenordnung von 99.9 %ee machte es erstmals möglich, die Stereoselektivität enzymatischer Reaktionen mit Enantiomerenausbeuten in der Nähe von 100% quantitativ auszuwerten, um auf diesem Weg wertvolle Informationen über die in Betracht zu ziehenden Mechanismen zu erhalten.

Während man bisher davon ausging, daß die gründlich bearbeitete gaschromatographische Enantiomerentrennung mit chiralen Amidphasen[29,73,74] auf stickstoffhaltige Substrate, wie Derivate von Aminosäuren, Aminen und Aminoalkoholen beschränkt sein sollte[77], eröffnete die überraschend aufgefundene Nullinienaufspaltung von Substraten, die weder über Stickstoffatome noch über donorfähige Protonen verfügten, völlig neue Anwendungsmöglichkeiten. Die gute Temperaturstabilität von "Chirasil-Val" erlaubte auch die Erweiterung dieser Methode auf relativ schwerflüchtige atropisomere Binaphthylderivate.

Im Verlauf der vorliegenden Synthesen ergab sich der günstige Umstand, daß aliphatische leichtflüchtige Oxirane durch

Komplexierungsgaschromatographie an chiralen Lanthanid-[84] bzw. Nickelkomplexen[85,86] der chromatographischen Racematspaltung zugänglich wurden. Die direkte Bestimmung der Enantiomerenreinheit dieser Oxirane ließ wertvolle Hinweise auf die Enantiomerenreinheit zahlreicher Ausgangs- und Zwischenverbindungen und die zugehörigen Reaktionsmechanismen erhoffen. Durch geeignete Derivatisierungsreaktionen sollten außerdem arylsubstituierte Oxirane, Mandelsäuren, Mandelsäurederivate, Glykole und Hydroxyacetate der chromatographischen Racematspaltung mit "Chirasil-Val" zugeführt werden. NMR-Messungen mit chiralen Verschiebungsreagenzien waren in einigen Fällen als sinnvolle Ergänzung einzusetzen. Diese Arbeit soll u.a. als Versuch gewertet werden, die Enantiomerenreinheiten aller hier auftretenden optisch aktiven Substanzen direkt oder durch chemische Korrelation zu bestimmen.

3. ALIPHATISCHE GLYKOLE UND OXIRANE; BESTIMMUNG DER ENANTIOMERENREINHEIT DURCH KOMPLEXIERUNGSCHROMATOGRAPHIE

3.1. 1.2-Epoxypropan

Optisch aktives 1.2-Epoxypropan (1) ist nicht nur ein wichtiger Synthesebaustein für chirale Naturstoffe[87-89], es ist auch das kleinste chirale Molekül ohne Isotopensubstitution (vgl.CHDT-X). S-(1) wurde nach Golding et al.[90] nach Reduktion von S-(-)-Ethyllactat (2) zu S-(+)-1.2-Propandiol (3) über ein Isomerengemisch von Acetoxybrompropanen (S-(4a) und R-(4b)[90]) synthetisiert (Schema I,S.17).

Das Komplexierungschromatogramm (Abb.1,links) des Reaktionsproduktes, $[\alpha]_D^{20}$ =-14.14° (unverdünnt), zeigt 1.8% des Antipoden, entsprechend einer Enantiomerenreinheit für S-(-)-(1) von 96.4%. Damit ergeben sich folgende korrigierte Drehwerte für optisch reines S-(1): $[\alpha]^{20}$ =-14.65°±0.05°(D); -15.15° (578); -16.70°(546); -23.25°(436); -26.28°(365); $[\alpha]_D^{16}$ = -14.90°±0.05°. Der bisher bekannte Drehwert für R-(1), $[\alpha]_D^{16}$ =+12.53° (unverdünnt)[91] erweist sich daher als zu niedrig. Die Ursache ist bekannt: Bei der Umsetzung von S-(2) mit HBr[92] zu einem Isomerengemisch von 1-Brom-2-propanol und 2-Brom-1-propanol verläuft die Substitution am Asymmetriezentrum unter weitgehender Racemisierung[93].

Auch bei der HBr/Eisessig-Methode[90] könnte die Einführung des Bromatoms unter Racemisierung verlaufen, aber die Auswirkungen sind hier nicht so gravierend, da das Gemisch 97% (4a) mit unveränderter C-O-Bindung am Asymmetriezentrum enthält (siehe Abb.2).

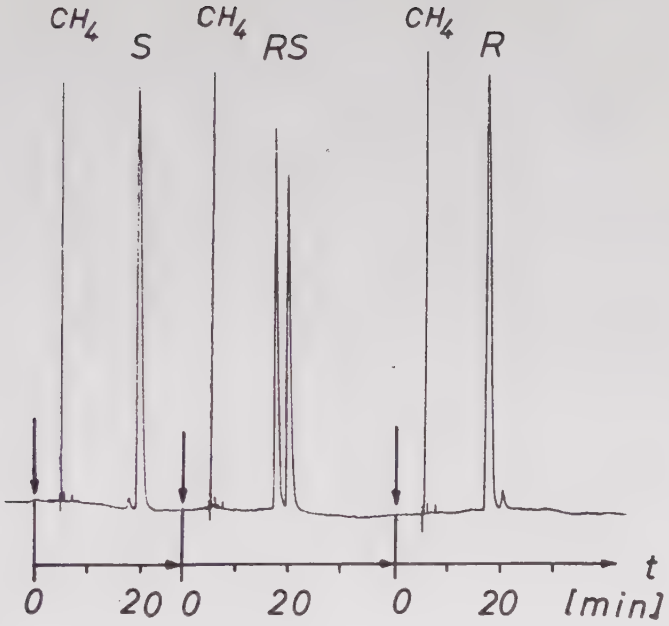


Abb.1: Enantiomerentrennung von (1) durch Komplexierungschromatographie an Nickel(II)bis[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campherat] [0.13m (Monomer) in Squalan] bei 70°C. Säule: 100m x 0.5mm Nickelkapillare, Trägergas: 3.8ml/min N_2, Split 1:50. Links: S-(-)-(1), Mitte: racemisches (1), Rechts: R-(+)-(1).

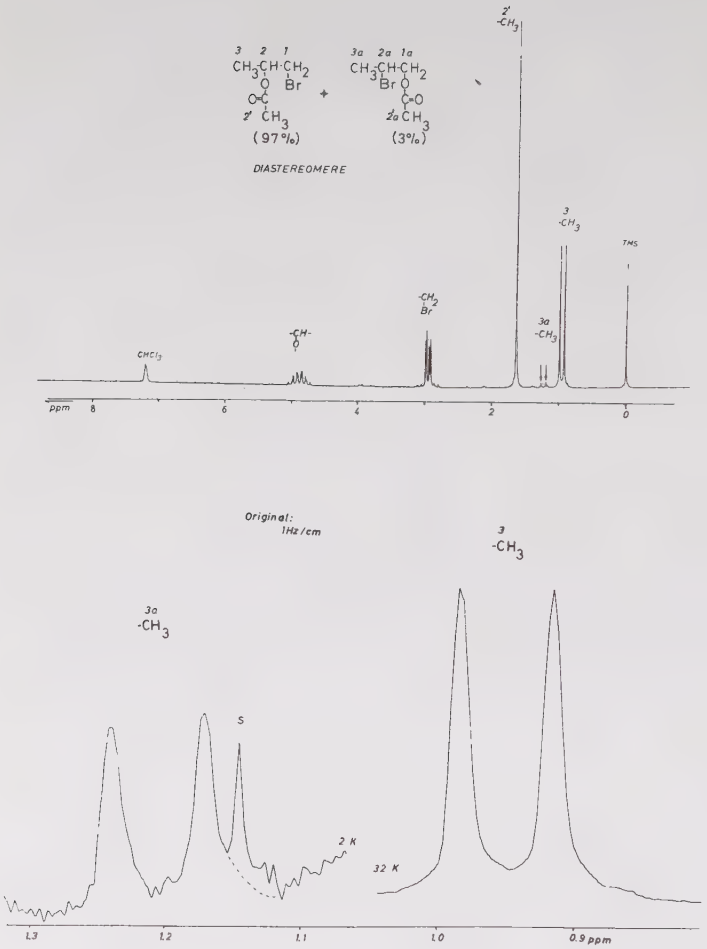


Abb.2, oben: ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) der isomeren Acetoxybrompropane (4a) (97%) und (4b) (3%);
unten: gespreizter Ausschnitt zur quantitativen Auswertung, das linke Doublett ist gegenüber dem rechten um den Faktor 16 verstärkt.

Die quantitative Auswertung des ^{1}H-NMR-Spektrums erfolgte durch Auswiegen der gespreizt ausgeschriebenen, mehrfach xerokopierten und ausgeschnittenen Signale: (3.2±0.5)% (4b).

Der verwendete Milchsäureester (2)(von Fluka) hatte $[\alpha]_D^{26}$ = -10.8° (unverdünnt) [Lit.[90] $[\alpha]_D^{26}$ =-13.9° (unverdünnt), ebenfalls von Fluka]. Entgegen früherer Publikationen[94,95] findet im allgemeinen beim Phasenübergang flüssig - gasförmig (Destillation) keine meßbare Enantiomerenanreicherung statt[96], beim Phasenübergang flüssig - flüssig (Extraktion) ist eine sehr geringe Enantiomerenanreicherung nur in speziellen Systemen beobachtet worden[97-99]. Daher kann durch Korrelation mit dem Komplexierungschromatogramm des daraus dargestellten Oxirans S-(1) für den Ester (2) eine Enantiomerenreinheit von mindestens 96.4% abgeleitet werden, die unterschiedliche optische Rotation kann durch unterschiedliche Kontaminierung mit 2.5-Dimethyl-1.4-dioxan-3.6-dion, dem cyclischen Dimeren der Milchsäure, erklärt werden[90]. Die Enantiomerenreinheit der natürlichen Milchsäure ist, wie oben angedeutet, von der Herkunft abhängig[66]. Die Anwendung einer vielstufigen Schutzgruppentechnik[100] erscheint daher als unverhältnismäßiger Aufwand, der durch das Ergebnis ($[\alpha]_D$=-12.5° (unverdünnt), für S-(1)[100]) nicht gerechtfertigt wird.

In einer mehrere Monate nach unserer Mitteilung[86] erschienenen Publikation[89] wird die vollständige Enantiomerenreinheit des Oxirans S-(1) nach Umkristallisieren der Zwischenstufe 2-Hydroxy-1-tosyloxypropan[100] beansprucht. Diese unbewiesene Behauptung muß aufgrund der angegebenen Daten[89] in

Richtung einer optischen Reinheit von (99.0±0.4)% relativiert werden. Der ebenfalls als enantiomerenrein bezeichnete Antipode[89] weist eine optische Reinheit von nur (97.0±0.4)% auf.

Prinzipiell könnte die Racemisierung auch bei der Cyclisierung eintreten, obwohl das den bisher diskutierten Vorstellungen einer reinen γE2-Reaktion[101,102] mit anticoplanarem Übergangszustand und quantitativer Inversion am alkylierenden C-Atom zuwiderlaufen würde.

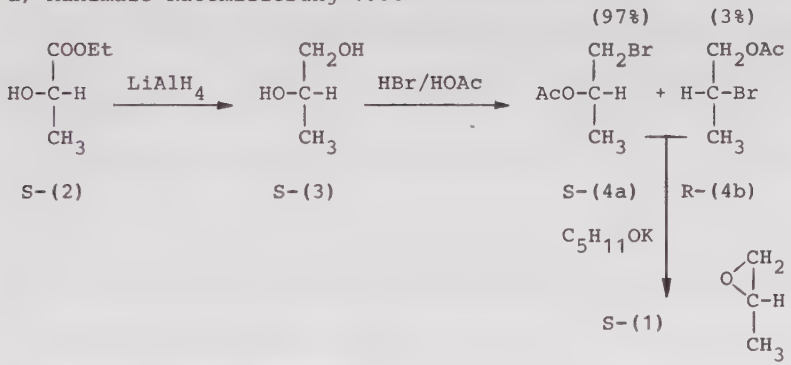
Einen Hinweis auf die mögliche hohe Enantiomerenreinheit des S-1.2-Propandiol (2), α_D^{26} =+16.8° (unverdünnt), liefert der Vergleich mit dem durch Reduktion von Acetol mithilfe von Saccharomyces cerevisiae erhaltenen Antipoden, α_D^{26} =-15.9° (unverdünnt)[92], da die analoge Reduktion von Aroylcarbinolen, wie unten gezeigt wird, mit hoher Stereospezifität verläuft.

Die bisher beschriebenen Oxiransynthesen folgten einem gemeinsamen Prinzip: Die Erhaltung der C-O-Bindung am Asymmetriezentrum durch den ganzen Syntheseweg hindurch sollte eine maximale Enantiomerenreinheit garantieren. Da jedoch die Komplexierungschromatographie eine einfache und genaue Bestimmung der Enantiomerenreinheit erlaubt, können auch andere, weniger konventionelle Synthesemöglichkeiten rasch untersucht werden. Diole als Ausgangsverbindungen haben den Nachteil, daß die beiden Angriffsmöglichkeiten an jeweils eine der Hydroxylgruppen unterschiedliche Absolutkonfigurationen der zu synthetisierenden Oxirane bedingen können, wodurch Racemisierung eintritt. Eleganter als die Anwendung

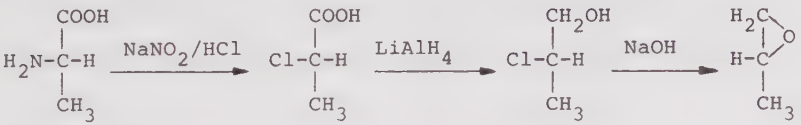
einer Schutzgruppentechnik[100] oder einer chromatographischen Isomerentrennung[88] erscheint das Anbringen einer geeigneten Abgangsgruppe am Asymmetriezentrum. Aufgrund der relativ guten Reduktionsbeständigkeit wurden Chlorverbindungen ausgewählt (siehe Schema I,b):

Schema I. Synthese von R- und S-1.2-Epoxypropan

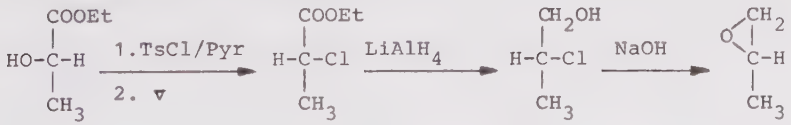
a) Maximale Racemisierung 1.8%



b) Maximale Racemisierung 2.7%



c) Maximale Racemisierung 7.7%



Diazotierung von L-Alanin,S-(5), führte in Gegenwart eines Chloridüberschusses zur S-2-Chlorpropionsäure (6)[103], die bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ fast quantitativ 1-Propanol(!?) ergab[105]. Durch drastische Verkürzung der Reaktionszeit auf 30 min (Molverhältnis 1:1) wurde jedoch S-2-Chlor-1-propanol (7) mit 56% Ausbeute erhalten. Cyclisierung mit halbkonzentriertem wäßrigem Alkali ergab R-1.2-Epoxypropan (1) in 90% Ausbeute. Das Komplexierungschromatogramm (Abb.1,rechts) zeigt 2.7% des S-Antipoden, entsprechend einer Enantiomerenreinheit für R-(+)-(1) von 94.6%. Damit wurde eine einfache Methode aufgezeigt, chirale 1.2-Epoxide hoher Enantiomerenreinheit aus natürlich vorkommenden L-Aminosäuren in guter Gesamtausbeute (im Beispiel 30%) zu synthetisieren. Diese Untersuchungen ermöglichten auch Rückschlüsse auf den stereochemischen Verlauf der Umsetzung von L-Alanin mit Königswasser zu S-(6)[105,106]. Die Reaktion muß wenigstens zu 89.4% unter Retention verlaufen, da das über diesen Weg dargestellte R-(1), $[\alpha]_D^{20}$ =+11.25° (unverdünnt), nur 10.6% des S-Enantiomers enthielt, entsprechend 78.8% Enantiomerenreinheit. Der korrigierte Drehwert für R-(1) ergibt sich hieraus zu $[\alpha]_D^{20}$ = +14.6°±0.3°, in guter Übereinstimmung mit dem Antipoden.

Die Reduktion der Säure (6) zum Chlorhydrin (7) sollte stattdessen vorteilhaft mit reaktiveren Carbonsäurederivaten durchgeführt werden. Überführung von S-(6) mit Benzoylchlorid in S-2-Chlorpropionylchlorid[107] brachte jedoch weder in der Gesamtausbeute noch in der Enantiomerenreinheit irgendeine Verbesserung, und auch die Veresterung der Säure (6) mit Ethanol und H_2SO_4 in Benzol ergab keine Vorteile.

2-Chlorpropionsäureethylester (8) kann auch aus S-Ethyllactat (2) durch nucleophile Substitution der OH-Gruppe erhalten werden. Dieses Problem wurde bereits in der Frühzeit der Organischen Chemie intensiv bearbeitet, jedoch mit bescheidenem Erfolg, so daß Zweifel an der Van't Hoff'schen Theorie angemeldet wurden. Im Jahre 1891 schrieb E.Fischer[108]: "(...) daß gerade bei den Halogenderivaten die Asymmetrie des Kohlenstoffs am allerwenigsten zu beobachten ist. Wir finden im Gegentheil,daß die Asymmetrie scheinbar verschwindet, wenn z.B. Hydroxyl durch Halogen ersetzt wird." 1895 erkannte dann Walden[109], daß es sich bei der vermeintlichen theoretischen Lücke um Racemisierung handelte. Durch geeignetere Reaktionsbedingungen konnte er schließlich optisch aktive Produkte erhalten, anhand derer die berühmten Untersuchungen zur Walden-Inversion angestellt wurden.Seine Umsetzung von "Fleischmilchsäure" mit PCl_5 und nachfolgende Behandlung mit Ethanol lieferte 2-Chlorpropionsäureethylester (8), $[\alpha]_D$=+12.86° (unverdünnt)[109]. Dessen optische Reinheit betrug aber nur etwa 71%, denn das nach Schema I,c dargestellte R-(8), $[\alpha]_D^{20}$ = +12.86° (unverdünnt), ergab S-(-)-1.2-Epoxypropan (1) in einer Enantiomerenreinheit von 84.3%.

Substitution der OH-Gruppe durch Halogen mithilfe von Phosphorhalogeniden verläuft unübersichtlich und mit mäßiger chemischer Ausbeute, und die optische Reinheit hängt stark von der angewandten Methode ab[110,111]. Einheitlicher sollte eine Umsetzung nach dem Schema: $Y_3P(X)OR \longrightarrow Y_3P{=}O + RX$ verlaufen, die besonders schonend mit den neutralen Systemen PPh_3/X_2[112] oder PPh_3/CX_4[112,113] durchgeführt werden kann. Die Reaktion

von S-(2) mit PPh_3 in CCl_4, in Abwandlung einer Vorschrift für den racemischen Ester (2) in CCl_4/CH_3CN[113], lieferte jedoch weitgehend racemischen R-2-Chlorpropionsäureethylester (8), α_D^{16} =+2.6° (unverdünnt). Die postulierte quantitative Inversion[112,114] trat also nicht ein und die dort zitierten Beispiele[114] halten einer kritischen Betrachtung nicht Stand. Racemisierung im System PPh_3/X_2 wurde durch das Auftreten freier Carbeniumionen erklärt[112], jedoch sind kompliziertere Mechanismen unter Einbeziehung der Pseudorotation am Phosphor nicht auszuschließen.

Nach den gebräuchlichen Lehrbüchern[115,116] verläuft die Umsetzung von Thionylchlorid mit Alkoholen in unpolaren Lösungsmitteln nach S_Ni unter Retention, in polaren Lösungsmitteln und speziell in Pyridin, nach S_N2 unter Inversion durch rückseitigen Angriff eines Chloridions, das durch Dissoziation des ebenfalls gebildeten HCl entstehen sollte. Die Umsetzung von S-Ethyllactat (2) mit $SOCl_2$ in Pyridin[117] ergab nur wenig (8) neben größeren Mengen fester rotbrauner Nebenprodukte und wurde daher nicht weiterverfolgt. Dagegen war der aus (2) mit $SOCl_2$ in Benzol in 12% Ausbeute gebildete 2-Chlorpropionsäureethylester (8) weitgehend racemisch, wohl durch zusätzliche direkte Reaktion des gebildeten HCl mit (2) nach S_N1! Das Hauptprodukt war die Zwischenstufe 2-Chlorsulfinoxypropionsäureethylester (9), α_D^{20} =+281°, der aufgrund des Asymmetriezentrums am Schwefel als Diastereomerengemisch vorliegen sollte. Tatsächlich konnten im ^{13}C-NMR-Spektrum (siehe Abb.3) entsprechende Signale beobachtet werden, deren Verhältnis außerdem erkennen läßt, daß ein bevorzugter Angriff

von S-(2) an eines der beiden enantiotopen Cl-Atome des prochiralen $SOCl_2$ erfolgt:

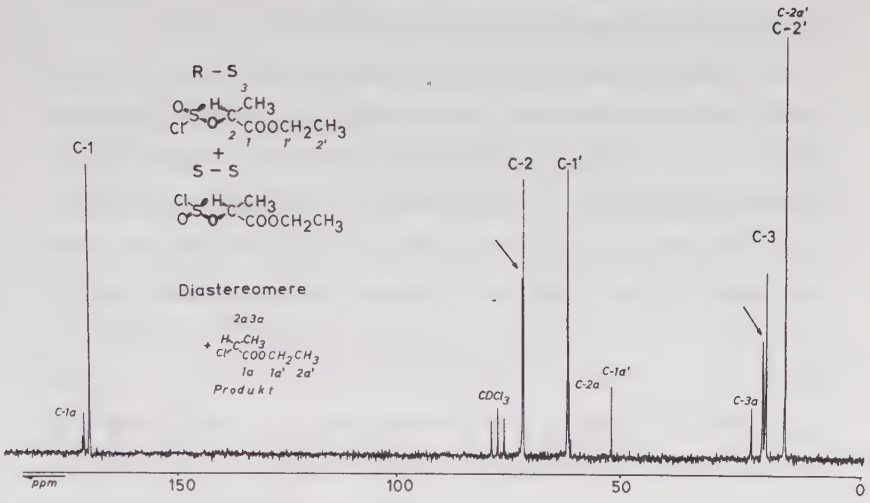


Abb.3 : ^{13}C-NMR-Spektrum der diastereomeren 2-Chlorsulfinoxy-propionsäureethylester (9) und des Reaktionsprodukts 2-Chlorpropionsäureethylester (8); die Pfeile zeigen Diastereomerenaufspaltungen an.

Da nach 6 h Rückflußkochen von 75g (9) in absolutem $CHCl_3$ nur 1g (8) mäßiger optischer Reinheit neben 68g unverändertem (9) isoliert werden konnte, wurde dieser Weg nicht weiterverfolgt. Allein aus den aufgetretenen Mengen kann schon gefolgert werden, daß die Bildung des Chloresters (8) aus (2) mit $SOCl_2$ nicht überwiegend durch eine S_Ni-Reaktion von (9)

erfolgt sein kann. Es ist außerdem möglich, daß neben der S_Ni-Reaktion durch Feuchtigkeitsspuren die Dissoziation der S-Cl-Bindung mit anschließender S_N2-Reaktion katalysiert wird, was den beschleunigten Zerfall von (9) unter den Bedingungen der NMR-Messung erklären würde.

Da p-Toluolsulfonat eine bessere Abgangsgruppe als Chlorsulfinat sein sollte, bietet sich die Reaktion des Tosylats von S-(2), S-2-p-Toluolsulfonoxypropionsäureethylester (10), mit Pyridiniumchlorid an. Die rohe Reaktionsmischung aus S-(2), Tosylchlorid und Pyridin (Molverhältnis 1:1:1) in absolutem $CHCl_3$ enthält bereits alle Komponenten und wurde nach der Tosylierung (12 h,0°) ohne Zwischenreinigung 6 h rückflußgekocht. R-2-Chlorpropionsäureethylester (8), α_D^{20} =+8.53° (unverdünnt), wurde in 73% Ausbeute erhalten. Wurde dagegen aus dem rohen Tosylatgemisch unreagiertes (2) und bereits gebildetes (8) entfernt, so entstanden nach 6 h Rückflußkochen in $CHCl_3$ 49% (8), α_D^{20} =+14.87° (unverdünnt). In einem dritten Versuch wurde das Tosylat (10) aufgearbeitet[118], wobei auch unreagiertes Tosylchlorid entfernt wurde. 6 h Rückflußkochen in $CHCl_3$ mit separat dargestelltem Pyridiniumchlorid[119] lieferte 27% (8), α_D^{20} =+16.36°, $[\alpha]_D^{20}$ =+15.26° (unverdünnt), das gemäß Schema I,c in S-1.2-Epoxypropan (1) mit einer Enantiomerenreinheit von 84.3% überführt wurde. Daher kann angenommen werden, daß die S_N2-Reaktion des Tosylats (10) durch Pyridiniumchlorid selbst in $CHCl_3$ von einem erheblichen S_N1-Anteil (etwa 5-7%) begleitet wurde.

Da die im ersten Schritt gewünschte quantitative Retention nicht realisiert werden konnte, gelang es auf diesem Weg nicht,

ausgehend von S-Ethyllactat zu R-(1) hoher Enantiomerenreinheit zu gelangen. Wenngleich mit $LiAlH_4$ die nucleophile Substitution des Tosylats durch Hydrid zu befürchten ist, könnte die Reduktion der Estergruppe direkt in (10) mit Diboran nach der Methode von H.C.Brown[120] durchgeführt werden, jedoch wurde von diesem Plan wegen der Gefährlichkeit der erforderlichen Diboranmengen Abstand genommen. In der Tat führt dieser Weg zu R-(1), wie erst kürzlich gezeigt wurde[89], aber die von uns ausgearbeitete, universelle Methode zur Darstellung von R-Oxiranen aus L-Aminosäuren nach Schema I,b erscheint in Konzeption und praktischer Durchführbarkeit wesentlich eleganter.

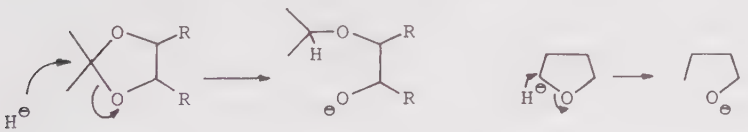
3.2. trans-2.3-Epoxybutan

3.2.1. Synthesen

R.R-2.3-Epoxybutan (11) spielt eine bedeutende Rolle bei der Aufklärung des Mechanismus der Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom[121,122] und als Synthesebaustein für zahlreiche optisch aktive Folgeprodukte, unter anderem deuterierte Butane[123] und Pheromone[124]. Eine einfache Synthese beider Antipoden von (11) sowie die genaue Kenntnis der Enantiomeren- und Diastereomerenreinheit sind daher von Interesse.

Während die Synthesestrategie für asymmetrische Oxirane, wie z.B. 1.2-Epoxypropan eine große Variationsbreite zuläßt, kommt bei dissymmetrischen Oxiranen mit C_2-Symmetrie infolge des möglichen Auftretens der konfigurationsisomeren meso-Form fast nur die unter zweifacher Inversion verlaufende Umsetzung eines threo-Glykols in Betracht. R.R-2.3-Butandiol (12) läßt sich durch Vergärung von Kohlenhydraten mit Bacillus polymyxa gewinnen, jedoch ist die Isolierung mit erheblichem Aufwand verbunden[125]. S.S-(12) ist dagegen auf biochemischem Weg nicht enantiomerenrein erhältlich[125]. Von natürlich zugänglichen Vorstufen ('chiral pool') für S.S-(12) erscheint R.R-Weinsäure (13)[126] vorteilhafter als D-Mannit[127].
Aufgrund des geringen präparativen Aufwandes hat sich die in Schema II und III,C aufgeführte Reaktionsfolge (Gesamtausbeute 40% in acht Syntheseschritten) als besonders günstig erwiesen: R.R-(13) wird in einer Eintopfraktion[128] zu R.R-Dimethyl-2.3-O-isopropylidentartrat (14) umgesetzt und dieses nach Reduktion[129] zum Isopropylidenthreit S.S-(15) in

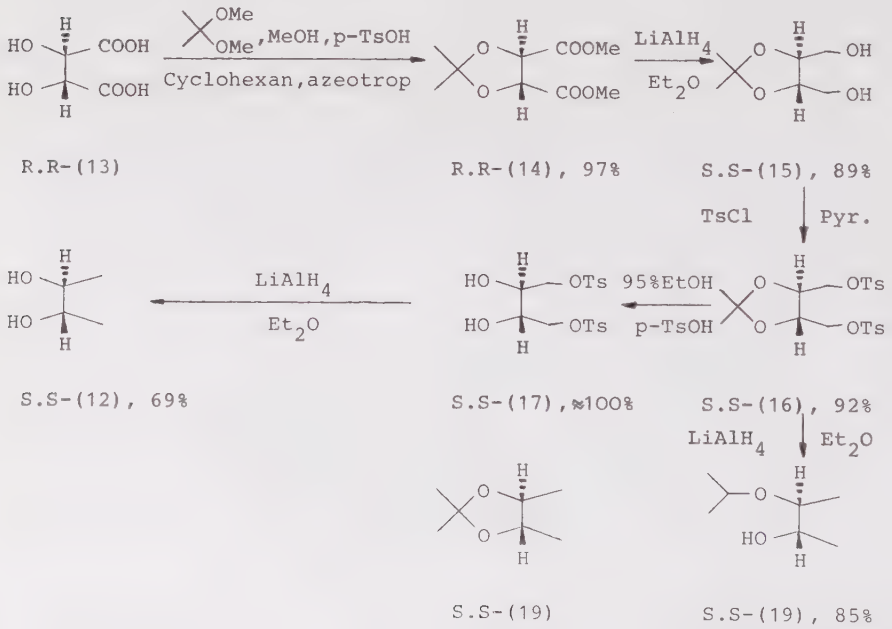
das Ditosylat S.S-(16) übergeführt[127], das auf diesem Weg in kg-Mengen erhalten wurde. Die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe[130] zu S.S-1.4-Ditosylthreit (17) gelingt bei größeren Ansätzen nur dann quantitativ, wenn das gebildete Aceton kontinuierlich abdestilliert wird. Die Hydrogenolyse des ungeschützten Diols S.S-(17) mit $LiAlH_4$ in Ether ergibt nach der alkalischen Aufarbeitung sehr reines S.S-(12), $[\alpha]_D^{25}$ =+13.38° (unverdünnt). Insgesamt wurde mehr als 1 Mol der Verbindung erhalten. Bei der Reduktion des Acetals S.S-(16) mit $LiAlH_4$ in Ether erhält man nicht das erwartete S.S-2.3-O-Isopropyliden-2.3-butandiol (18), sondern überraschenderweise den neuen threo-Hydroxyether S.S-(19), dessen Spektren im Anhang aufgeführt sind. Da das Massenspektrum nicht interpretierbar war, wurde die Substanz mit BSTFA in ein TMS-Derivat überführt und die Identifizierung aufgrund des ^{13}C-NMR-Spektrums durch GC-MS bestätigt. Wurde die Reduktion in THF als Lösungsmittel durchgeführt, so verunreinigten beträchtliche Mengen n-Butanol (identifiziert durch GC-MS) das erwartete Reaktionsprodukt. Die Hydrolyse der Siedefraktion von 108-115°C mit 1N-HCl ergab zwar 2.3-Butandiol, jedoch war die Ausbeute sehr unbefriedigend. Formal lassen sich diese Befunde als anionische Etherspaltung durch ein Hydridion deuten:



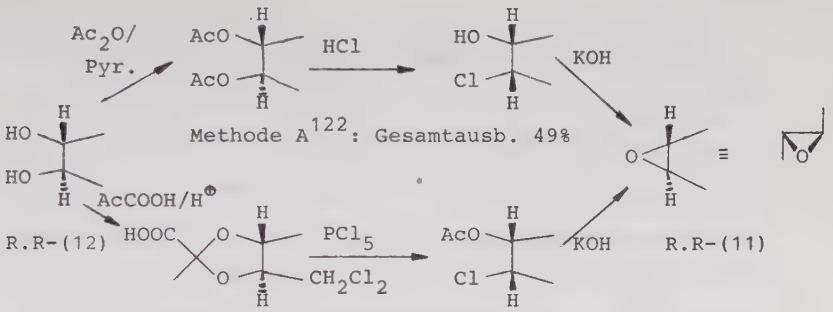
Wahrscheinlich bildet sich aber bei der Hydrogenolyse von Tosylaten eine AlH_3-ähnliche Spezies, wie dies bei der analogen Ringöffnung von THF im System $LiAlH_4/AlCl_3$ oder Benzylchlorid[131] diskutiert wird.

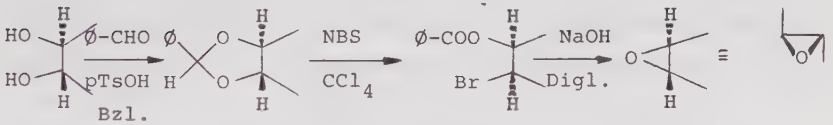
Die Reduktion zum Acetal (18) läßt sich merkwürdigerweise mit dem zu (16) analogen isopropylidengeschützten Dimesylat erreichen[126], jedoch führt die Abspaltung des Acetons im wäßrigen Medium zu Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung des hygroskopischen 2.3-Butandiols (12), $[\alpha]_D^{20}$ =+12.85° (unverdünnt)[126]. Diese Methode, die uns aufgrund eines Fehlers der Chemical Abstracts während der vorliegenden Arbeit nicht zugänglich war, ergibt (12) aus Weinsäure mit einer Gesamtausbeute von 29%, verglichen mit 55% nach Schema II.

Schema II. Synthese von S.S-2.3-Butandiol



Schema III. Synthese von R.R- und S.S-2.3-Epoxybutan





Die Synthese des Oxirans S.S-(11) (Schema III) erfolgte nicht nach den in der Literatur angewandten, präparativ aufwendigeren Methoden A[122] oder B[132], sondern nach der Methode C, die in modifizierter Form von Seeley und McElwee[133] für ein Gemisch der drei Konfigurationsisomeren von (11) durchgeführt worden war. Da die mit threo- bzw. erythro-(12) durchgeführte schwefelsäure-katalysierte Acetalisierung von Benzaldehyd[134] Racemisierung befürchten ließ,wurde S.S-(20) mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Benzol am Wasserabscheider dargestellt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (siehe Abb.4) zeigte für das Acetalproton nur ein einziges Signal bei δ=5.95 ppm[134]; die den Diastereomeren syn- und anti-2-Phenyl-4.5-cis-dimethyl-1.3-dioxolan entsprechenden Signale bei δ=5.75 ppm bzw. 6.10 ppm[134] konnten nicht beobachtet werden:

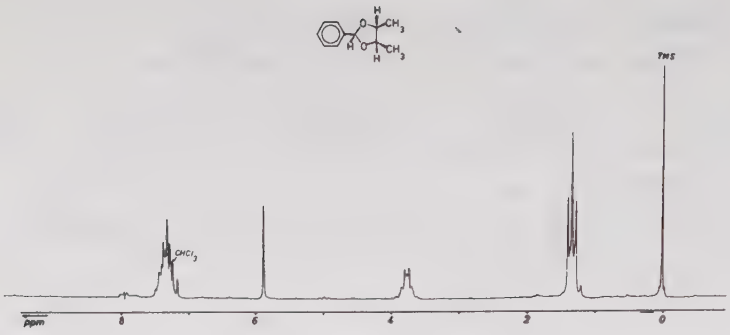


Abb.4: ^{1}H-NMR-Spektrum von diastereomerenreinem 2-Phenyl-4.5-trans-dimethyl-1.3-dioxolan (20).

Die Umsetzung[139] von S.S-(20) mit NBS in CCl_4 wurde unter Lichtausschluß durchgeführt und verläuft nicht radikalisch, sondern über ein cyclisches Carbeniumion[139] mit C_2-Symmetrie. Daher führte der unter Inversion verlaufende Angriff des Bromidions an C-4 oder C-5 stets zum selben erythro-(2S,3R)-2(3-Brombutyl)benzoat (21). Im Gegensatz zur Literaturvorschrift[133] wurde das Rohprodukt ohne nennenswerte Verluste destillativ gereinigt, um eine Kontamination des Oxirans (11) durch CCl_4 auszuschließen. Da die Cyclisierung von 2S.3R-(21) mit NaOH zu S.S-(11) bei 120°C durchgeführt wird, ist ein hochsiedendes Lösungsmittel vorteilhaft; Diethylenglykol führte im Gegensatz zu Ethylenglykol[133] zu einem Oxiran hoher chemischer Reinheit.

3.2.2. Enantiomerenreinheit von S.S-2.3-Epoxybutan

Für das nach Schema III,A von Lucas et al. dargestellte R.R-(11) wurde eine hohe Enantiomerenreinheit aufgrund mechanistischer und stereochemischer Argumente vermutet[122]. Andere Autoren[135] verwendeten die spezifische Rotation als Maß für die optische Reinheit. Die optische Reinheit, die außerdem nicht immer linear zur tatsächlichen Enantiomerenzusammensetzung verläuft[55], war hier nur eine relative Größe, da der absolute spezifische Drehwert des reinen Enantiomeren von (11) nicht bekannt war. Chirale NMR-Verschiebungsreagentien wurden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit des Oxirans (11) noch nicht eingesetzt, sondern nur zur Unterscheidung der Diastereomeren (cis/trans) nach Spin-Spin-Entkopplung herangezogen[136]. Die direkte Bestimmung der Enantiomeren- und Diastereomerenreinheit von (11) gelang mit der underivatisierten Substanz im Nanogramm-Maßstab durch Komplexierungschromatographie an Nickel(II)-bis-[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campherat] als optisch aktiver stationärer Phase[85,86].

Das nach Schema II und III,C aus R.R-(13) über S.S-(12) dargestellte S.S-2.3-Epoxybutan (11) erwies sich als völlig enantiomeren- und diastereomerenrein (Abb.5). Damit wurde erstmals die praktisch quantitative Enantiomerenreinheit (» 99.9 %ee) eines Oxirans gezeigt.

Unter der Annahme, daß eine quantitative Abtrennung entsprechender meso-Diastereomeren bei der Aufarbeitung nicht stattgefunden hat, beweist die vollständige Diastereomerenreinheit von (11) den racemisierungsfreien Ablauf der unter

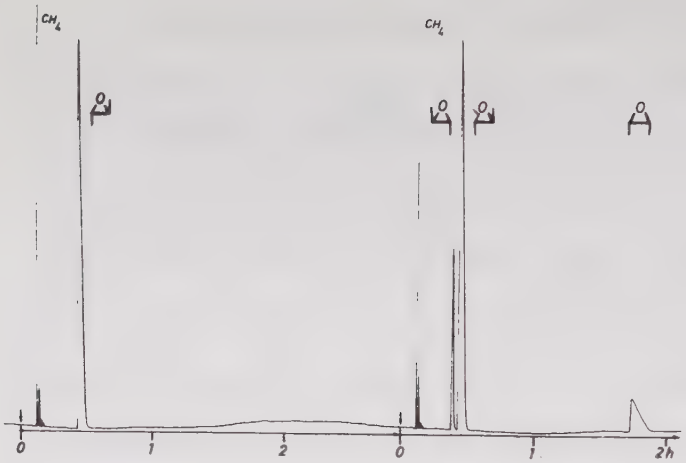


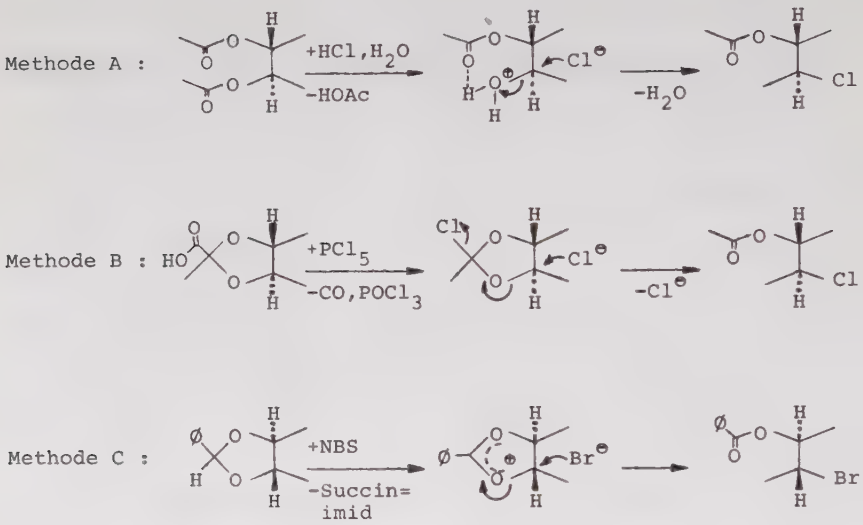
Abb.5: Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit des Oxirans S.S-(11) durch Komplexierungschromatographie an Nickel(II)-bis-[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campherat], chromatographische Bedingungen siehe Lit.[86]. Links: S.S-(11) synthetisiert nach Schema II, III,C; rechts: S.S-(11) nach Zugabe von geringen Mengen racemischem (11) und R.S-(11) (meso).

zweifacher Inversion verlaufenden Überführung des Diols S.S-(12) in das Oxiran S.S-(11). Die vollständige Enantiomerenreinheit von (11) zeigt darüber hinaus, daß die Vorstufe S.S-(12) ebenfalls enantiomerenrein war.Tatsächlich wurden bei allen Reaktionsschritten von (12) nach (11) nur destillative Reinigungsschritte durchgeführt, so daß keine meßbare Enantiomerenanreicherung erfolgt sein kann[96].

Über die Enantiomerenreinheit der kristallinen Vorstufen von S.S-(12) einschließlich der Weinsäure (13) kann dagegen nichts ausgesagt werden, da bei der Umkristallisation nicht nur Diastereomerenanreicherung, sondern auch eine Enantiomerenanreicherung möglich ist, die unter Umständen sogar verantwortlich ist für die hohe Enantiomerenreinheit des S.S-2.3-Butandiols (12).

Da nunmehr diastereomeren- und enantiomerenreines S.S-(12) zur Verfügung stand, wurden auch die Literaturmethoden A[122] und B[132] nach Schema III überprüft, da sich hieraus interessante mechanistische Informationen ergeben sollten. In beiden Synthesen erwies sich das gebildete Oxiran (11) als völlig enantiomerenrein, jedoch waren die präparativen Nachteile dieser Methoden gegenüber der vorliegenden Synthese offenkundig. Dennoch ist dieses Ergebnis bedeutsam im Hinblick auf die zahlreichen optisch aktiven Folgeprodukte, die aus nach Methode A synthetisiertem R.R-(11) dargestellt wurden. Interessanterweise verlief die Veresterung des Diols S.S-(12) mit Acetanhydrid in Pyridin[122] völlig racemisierungsfrei, während bei der schwefelsäurekatalysierten Veresterung Racemisierung eintreten kann[122]. Auch hier kann die vollständige Stereospezifität der jeweiligen Eliminierungsreaktionen zum Oxiran (siehe Schema III) aus dem anticoplanaren Übergangszustand des E_2-Mechanismus erklärt werden[101]. Der Stereospezifität der vorangegangenen Substitutionsreaktionen zu den entsprechenden unsymmetrisch substituierten erythro-Verbindungen liegt ebenfalls ein gemeinsames Prinzip zugrunde (siehe Schema IV):

Schema IV. Stereospezifität der 2.3-Epoxybutansynthesen



Bei den Methoden B und C erfolgt der 'back-side'-Angriff des Halogenid-Ions von der dem Dioxolanring abgewandten Seite her[132,137]. Bei der Methode A wurde für den Fall der analogen Bromverbindung angenommen[138], daß aus dem Diacetat durch Hydrolyse einer Acetylgruppe unter Retention das threo-Monoacetat von 2.3-Butandiol entsteht, das nun stereospezifisch unter Inversion einen Austausch der Hydroxylgruppe gegen Halogenid erleidet. Die protonierte Hydroxylgruppe soll durch eine Wasserstoffbrücke chelatartig an die Acetoxygruppe fixiert sein,so daß auch hier der Angriff des Halogenids von der Rückseite her erfolgt. Die zweite Acetylgruppe wird dann wieder unter Retention abgespalten.

Die spezifische optische Rotation des nach Schema II und III,C dargestellten, diastereomeren- und enantiomerenreinen Oxirans S.S-(11) beträgt $[\alpha]_D^{25} = -58.8^\circ$ (unverdünnt). Die höchsten in der Literatur gemessenen Drehwerte von R.R-(11) sind damit bestätigt: $[\alpha]_D^{25} = +59.05^\circ$[139], $[\alpha]_D^{25} = +58.65^\circ$[122] (jeweils unverdünnt). Niedrigere Drehwerte in der Literatur[140,141] entsprechen demnach Präparationen geringerer Enantiomerenreinheit, und gelegentlich berichtete Drehwerte in den verschiedensten Lösungsmitteln[132] bieten keine Vergleichsmöglichkeit.

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit berichteten Mori et al.[124] über die Synthese der Oxirane R.R- und S.S-(11) aus dem Diol (12)[127] mit HBr/Eisessig nach der Methode von Golding[90] und anschließende Eliminierung mit KOH. Da der Drehwert von (11) nicht unter vergleichbaren Bedingungen gemessen wurde, läßt sich über dessen Enantiomerenzusammensetzung nichts aussagen, jedoch haben wir für die Synthese von S-Propylenoxid nach Golding[90] (siehe oben) eine maximale Racemisierung von 1.8% abgeleitet[86].

3.2.3. Enantiomerenreinheit und spezifische Rotation von S.S-2.3-Butandiol

Aufgrund der zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten für S.S- oder R.R-2.3-Butandiol (12), wie asymmetrische Synthese[142-145], Antiracemisierung[146] und präparative Diastereomerentrennung[126,147,148] ist eine Methode zum Nachweis der vollständigen Enantiomerenreinheit von (12) von großem Interesse.

In Verbindung mit der großtechnischen mikrobiologischen Produktion[125] von (12) während des 2.Weltkriegs in USA und Kanada wurden verschiedene indirekte, relativ ungenaue Methoden zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung entwickelt[149,150]. Polarimetrie des Bis-p-nitrobenzoats[151] oder des Isopropylidenderivats (18)[152] setzt außerdem die Kenntnis der optischen Rotation des reinen Enantiomeren voraus.

Die versuchte direkte analytische Enantiomerentrennung von (12), dessen Diacetat oder Diperfluorpropionat mit "Chirasil-Val" führte so wenig zum Erfolg wie Versuche mit chiralen NMR-Verschiebungsreagentien. Die Enantiomerenreinheit des Diols (12) kann jedoch durch Komplexierungschromatographie des daraus hergestellten Oxirans (11) ermittelt werden, da bei der Überführung von (12) in (11) weder Racemisierung (siehe Abb.5) noch Enantiomerenanreicherung erfolgt. Eine geeignete Methode zur Unterscheidung von Diastereomeren bietet die ^{13}C-NMR-Spektroskopie. Wie die Abb.6 zeigt, enthielt das nach Schema II dargestellte S.S-(12) keine Spuren des erythro-Isomeren. Dagegen war R.S-(12) in einer kommerziell erhältlichen Probe von R.R-(12) der Fa. Fluka nachweisbar. Die Abtrennung des bei der mikrobiologischen Synthese stets als Nebenprodukt entstehenden erythro-Isomeren[125] ist in allen ausgearbeiteten Verfahren sehr umständlich und zeitraubend[125]. Daher bietet sich die einfache Synthese des threo-2.3-Butandiols aus Weinsäure auch dann an, wenn nur auf Diastereomerenreinheit Wert gelegt wird.

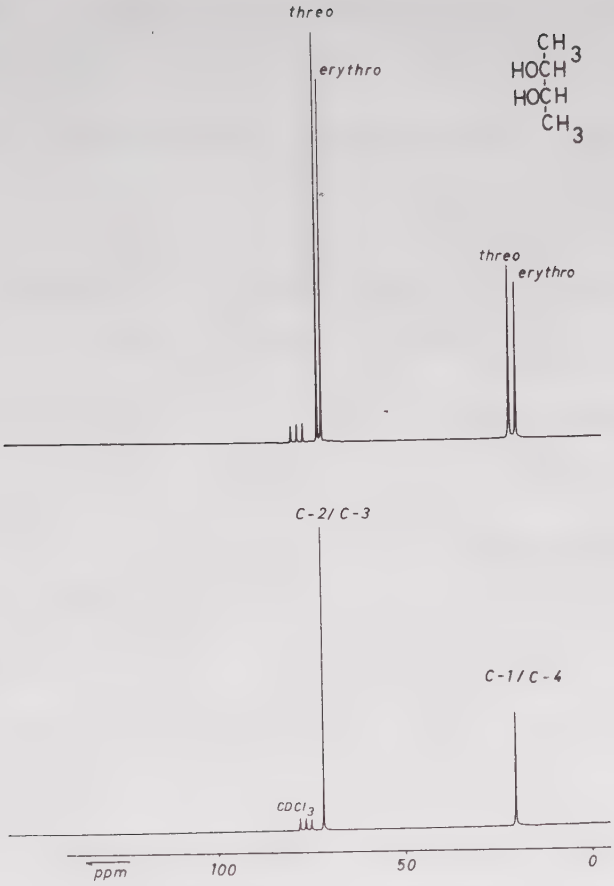


Abb.6: ^{13}C-PFT-NMR-Spektren von (12) (20.115 MHz; je 3500 scans, etwa 2m in $CDCl_3$);
oben: Gemisch aller drei Konfigurationsisomeren von (12)
unten: S.S-(12), synthetisiert nach Schema II.

Zur Bestimmung der spezifischen Rotation des reinen Enantiomeren wurde S.S-(12) durch azeotrope Destillation mit Benzol von Wasserspuren befreit[149]; Redestillation ergab außerdem eine GC-Reinheit von >99.97%. Der abgelesene Drehwert betrug α_D^{25} =+13.21° (unverdünnt); mit d_4^{25} =0.9871[122] ergibt sich die spezifische Rotation zu $[\alpha]_D^{25}$ =+13.38° (unverdünnt).

Der höchste Literaturwert $[\alpha]_D$ =-14.1° (unverdünnt)[59] erscheint demnach unzutreffend. Die auf seltsamen Überlegungen beruhende Angabe von Neish[153], daß dessen Produkt, $[\alpha]_D^{25}$ = -13.34° (unverdünnt), maximal 1% des Antipoden enthielt, konnte dagegen bestätigt werden. Die Racematspaltung[60] des sauren Monophthalats von (12) mit Brucin lieferte S.S-(12), $[\alpha]_D^{31}$ =+12.3°(c=3.5/Aceton)[60]. Eine Überprüfung dieses Werts mit enantiomerenreinem S.S-(12) ergab $[\alpha]_D^{31}$ =+11.2°(c=3.5/Aceton, UVASOL der Fa. Merck), so daß keine Aussagen über die Effizienz dieser Methode getroffen werden können; der Literaturwert ist offensichtlich zu hoch.

Die genaue Kenntnis der spezifischen Rotation des reinen Enantiomeren erlaubt auch Angaben zur optischen Reinheit des mikrobiologisch synthetisierten Diols (12), sofern dessen Drehwert von der chemisch reinen und diastereomerenreinen Verbindung gemessen wurde. Aus Bacillus polymyxa nach Abtrennen des erythro-Isomeren gewonnenes R.R-(12) hatte folgende Literaturdrehwerte: $[\alpha]_D^{25}$ =-13.34°[153]; -13.19°[154,155]; -13.17°[122,156,157]; -13.09°[158]; -13.0°[159]; -12.90°[149] (jeweils unverdünnt). Die Abweichungen betragen demnach bis zu 4%. Grössere Abweichungen von diesen Werten wurden quantitativ inter-

pretiert als Verunreinigung mit dem Antipoden. Da die Bezugsdrehwerte zu niedrig lagen, müssen die errechneten optischen Reinheiten von 94%[144] auf 90% bzw. von 86%[146] auf 83% korrigiert werden.

Andere Mikroorganismen lieferten folgende Isomerenverteilung:

Enterobacter aerogenes:	2-16%(+), bis 33%(±), 65-87% meso
Pseudomonas hydrophila:	2%(-), 50%(±), 48% meso
Saccharomyces cer.:	67%(-), wenig(±), 33% meso
Serratia marcescens:	überwiegend meso

Diese Literaturwerte[125,149,153] waren so lange spekulativ, wie der spezifische Drehwert eines reinen threo-Isomeren von (12) noch nicht bestimmt worden war.Ausschließlich B.Polymyxa liefert ein Diol hoher Enantiomerenreinheit, jedoch müssen bestimmte Bedingungen (anaerob,Glucoseüberschuß) eingehalten werden, da andernfalls die Rotation des erhaltenen threo-Butandiols beträchtlich absinkt[147].

Diese Ergebnisse forderten ein tiefer gehendes Literaturstudium der Biosynthese von 2.3-Butandiol heraus, da möglicherweise auch Zusammenhänge mit der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Stereospezifität der mikrobiologischen Reduktion von aromatischen Hydroxyketonen zu erwarten waren.

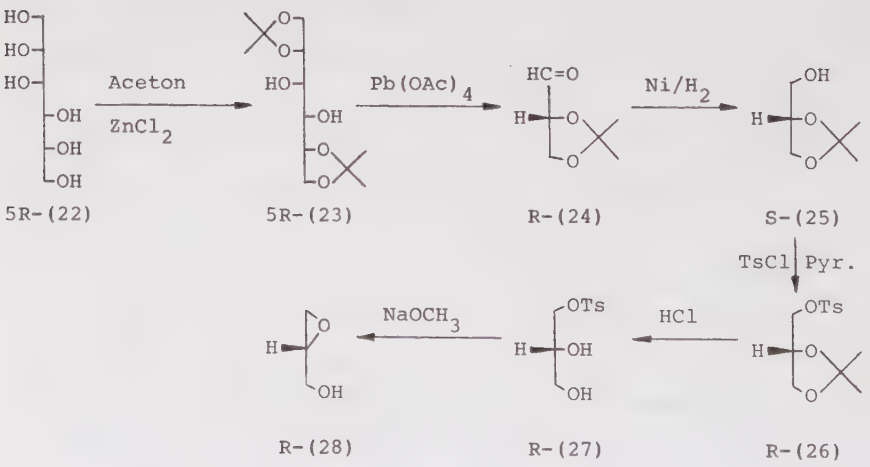
Wie im Anhang näher ausgeführt wird, sind die 2.3-Butandioldehydrogenasen nicht 100% stereospezifisch (!), und Beweise für eine angeblich quantitative Stereospezifität[160] sind zweifelhaft. Ein mathematisches Modell wurde entwickelt, das interessante Konsequenzen der Nichtstereospezifität dieser Enzyme aufzeigt (siehe Anhang).

4. Andere aliphatische Oxirane

4.1. 2.3-Epoxy-1-propanol

Die Synthese von R-2.3-Epoxy-1-propanol (28) (Glycidol) erfolgte mit geringen Abweichungen nach der Methode von H.O.L. Fischer[161,162] (siehe Schema V). Da eine direkte analytische Enantiomerentrennung des Oxirans (28) weder durch Komplexierungsgaschromatographie noch mithilfe von chiralen NMR-Verschiebungsreagentien erreicht werden konnte, wurde die Enantiomerenreinheit von (28) nicht direkt bestimmt. Daher sollen im Folgenden nur kurz einige präparative Aspekte erwähnt werden.

Schema V. Synthese von R-2.3-Epoxy-1-propanol



Die $ZnCl_2$-katalysierte Darstellung[162] von 1.2.5.6-Diaceton-D-mannit, 5R-(23), aus D-Mannit, 5R-(22), erwies sich als bedeutend günstiger als die dreistufige Methode nach von Vargha[163] über die Zwischenstufen 1.2-Monoaceton-D-mannit-4.5-monoborsäureester und 1.2-Monoaceton-D-mannit. Von mehreren Varianten[162,164-166] bewährt sich in dieser Arbeit am besten die Bleitetraacetatspaltung in Benzol zu R-Acetonglycerinaldehyd (24)[162] und dessen katalytische Hydrierung mit schwach basischem Raney-Nickel (pH 8) bei 60 bar in Essigester. Der Drehwert des so erhaltenen S-Acetonglycerins (25) stimmte überein mit dem Literaturwert[162]. Daher erscheint die aufwendige Präparation eines speziellen Nickelkatalysators aus imprägnierten, zermahlenen Tontellern[162] unnötig. Tosylierung zu R-(26)[161] und Abspaltung der Acetonschutzgruppe mit 0.5N HCl lieferte R-3-Tosyloxy-1.2-propandiol (27). Im Gegensatz zur Literaturvorschrift[161] konnte die eventuell zur Enantiomerenanreicherung nützliche Kristallisation nicht aus Wasser erreicht werden, sondern nur aus Ether bei $-20^{\circ}C$ nach Neutralisation mit $NaHCO_3$,Einengen und azeotroper Trocknung mit Benzol. Kürzlich berichteten Baldwin et al.[83] über Racemisierung bei der Hydrierung des Aldehyds (24) mit kommerziellem Raney-Nickel oder mit $NaBH_4$ bei saurer Aufarbeitung, aber nach Quenchen der $NaBH_4$-Reduktion mit NH_4Cl erhielten sie über das ölige Tosylat R-(27) in zwei Stufen S-Epichlorhydrin, dessen Enantiomerenreinheit mit Europium-tris-[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campherat] zu 99%±1% bestimmt wurde[83]. Unglücklicherweise waren die Literaturdrehwerte[83,161] für (27) nicht vergleichbar. Daher wurde R-(27)

nach dieser günstigen Methode erneut dargestellt, umkristallisiert und Übereinstimmung mit den beiden Literaturwerten[83,161] beobachtet. Es kann somit angenommen werden, daß die bekannten Synthesen optisch aktiver Fette durch H.O.L. Fischer et al.[167] mit Präparaten hoher Enantiomerenreinheit durchgeführt worden waren.

Die Cyclisierung des Tosylats R-(27) mit frisch dargestelltem $NaOCH_3$ in Methanol/Ether lieferte das Oxiran R-(28)[161] in hoher Ausbeute und Reinheit, wenn das Solvens über eine Kolonne i.V. abdestilliert wurde [^{13}C-NMR (C_6D_6): 62.6,52.6,44.1 ppm; $[\alpha]_D^{20} = +14.53^{\circ}$ (unverdünnt)]. Beim Einengen am Rotationsverdampfer traten dagegen große Verluste auf, und beim Abdestillieren des Methanols bei 70°C erfolgte quantitative basenkatalysierte Ringöffnung zu α-Glycerinmethylether [^{13}C-NMR($CDCl_3$): 73.9,76.6,63.7,58.9 ppm].

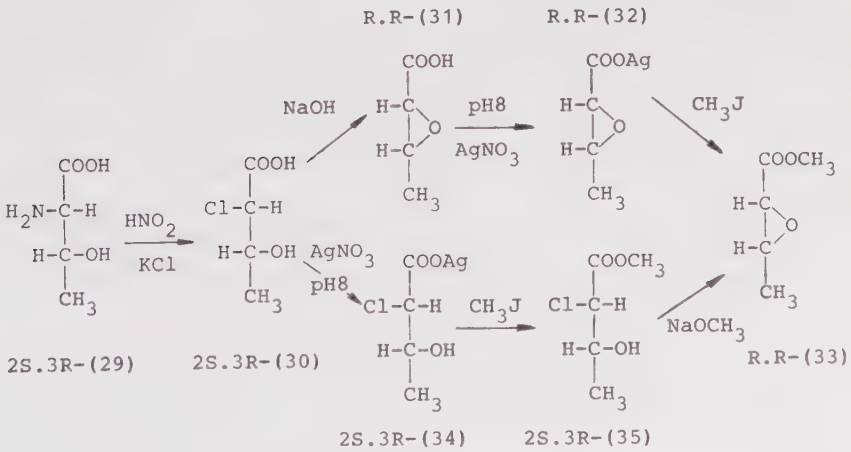
Da Baldwin et al.[83] für Epichlorhydrin, das aus dem Oxiran R-(28) in drei Stufen dargestellt wurde, eine Enantiomerenreinheit von (97 ± 2) %ee ermittelten, ist auch für das nach Fischer[161] dargestellte R-(28) eine hohe Enantiomerenreinheit anzunehmen. Die Enantiomerenanalyse des Epichlorhydrins durch Komplexierungschromatographie[168] ist der Anwendung von chiralen NMR-Verschiebungsreagentien[83] vorzuziehen:

Während bei der chromatographischen Methode die Abtrennung von Verunreinigungen im Verlauf der Enantiomerendifferenzierung erfolgt, erforderte die NMR-Methode eine vorausgehende Reinigung des Epichlorhydrins durch präparative GC[83].

4.2. 2.3-Epoxybutansäuremethylester

Die Darstellung von R.R-2.3-Epoxybutansäuremethylester (β-Methylglycidsäuremethylester) (33) (siehe Schema VI) führte nach einer japanischen Literaturvorschrift[169] nicht zum Erfolg: Bei der Diazotierung von L-Threonin, 2S.3R-(29), in Gegenwart eines Chlorid-Überschusses sollte 2S.3R-2-Chlor-3-hydroxybutansäure (30) entstehen, die in situ mit NaOH zu R.R-2.3-Epoxybutansäure (31) cyclisiert wurde und nach Abtrennung der Salze mit Ethanol als klebrige Masse anfiel. Nach Umsetzung mit KOH zum Kaliumsalz und dann mit $AgNO_3$ zum Silbersalz R.R-(32) ergab die Behandlung mit CH_3J nur sehr mäßige Ausbeuten an unreinem Epoxyester R.R-(33). Möglicherweise hat auf diesem Weg partielle Hydrolyse oder Alkoholyse des Oxiranrings stattgefunden, daher sollte die Cyclisierung zum Oxiran erst nach der Veresterung erfolgen.

Schema VI. Synthese von R.R-2.3-Epoxybutansäuremethylester



Die Umsetzung der rohen Chlorhydroxybutansäure 2S.3R-(30) mit $AgNO_3$ nach Einstellen mit KOH auf pH 8 und Abtrennen von Salzen führte zum 2S.3R-2-Chlor-3-hydroxybutansäure-Silbersalz (34), das sehr lichtempfindlich war und daher rasch mit CH_3J zur Reaktion gebracht wurde. Der entstandene 2S.3R-2-Chlor-3-hydroxybutansäuremethylester (35) wurde aufgrund der IR- und NMR-Spektren identifiziert. Die Cyclisierung mit frisch dargestelltem $NaOCH_3$ in Methanol/Ether lieferte den gewünschten R.R-2.3-Epoxybutansäuremethylester (33) [^{13}C-NMR($CDCl_3$): 169.3,54.2,53.5,52.0, 16.8 ppm].

Spätere Untersuchungen ergaben, daß die Diazotierung von L-Threonin in Gegenwart von KCl mit Nebenreaktionen verbunden ist, die Säure 2S.3R-(30) jedoch in guter Reinheit und Ausbeute auf elegante Weise[170] isoliert werden kann. Veresterung von 2S.3R-(30) mit Diazomethan zu 2S.3R-(35) und Cyclisierung mit $NaOCH_3$ sollte die Darstellung des reinen Oxirans R.R-(33) in ausreichenden Mengen beträchtlich erleichtern.

5. GASCHROMATOGRAPHISCHE ENANTIOMERENTRENNUNGEN MIT "CHIRASIL-VAL"

5.1. Einführung

Bereits im Jahre 1904 wollte Willstätter[171] mithilfe einer Enantiomerentrennung durch Adsorption die Natur einer Selektor-Selektand-Wechselwirkung untersuchen, aber ohne Erfolg, denn erst die wiederholte reversible Verteilung von Enantiomeren zwischen einer mobilen und einer optisch aktiven stationären Phase führt zu einer signifikanten Differenzierung von Antipoden durch Ausbildung kurzlebiger diastereomerer Selektor-Selektand-Assoziate.
Die ersten flüssigchromatographischen Versuche wurden mit optisch aktivem Quarz[172-174], Lactose[175,176] und Stärke[177,178] durchgeführt, und sogar der menschliche Körper (mit "nachgeschalteter" Polarimetrie des Harns!) kam bereits zur Anwendung[179]. Zahlreiche Versuche[180-182] führten, von wenigen Ausnahmen[176,183-186] abgesehen, zu relativ bescheidenen Ergebnissen. Erst in jüngster Zeit wurden, bedingt durch eine Verbesserung der technischen Ausrüstung einerseits und durch das systematische Aufsuchen spezifischerer Wechselwirkungen andererseits, einige Fortschritte erzielt[16,75,187-192].

Die Gaschromatographie mit Dünnfilmkapillaren bietet gegenüber der HPLC um 1-2 Zehnerpotenzen günstigere Trennleistungen und ist daher prinzipiell vorzuziehen, falls die Flüchtigkeitsprobleme befriedigend gelöst werden können. Trennphasen mit einer Temperaturstabilität bis etwa 250^{o} sind für die meisten Trennprobleme ausreichend.

Die ersten gaschromatographischen Enantiomerentrennungen von Karagounis[193,194] konnten zunächst nicht reproduziert werden[195,196]; daß an den verwendeten stationären Phasen tatsächlich eine partielle Trennung enantiomerer Substrate möglich ist, wurde erst in neuerer Zeit durch präparative GC und Polarimetrie gezeigt[197,198]. Ein Durchbruch gelang Gil-Av, der mit Aminosäurederivaten[199] bzw. chiralen Amiden[44] als stationärer Phase die Nullinienaufspaltung der Enantiomeren von perfluoracylierten Aminosäureestern, Aminoalkoholen und Aminen sowie von bestimmten Carbonsäureamiden[44] erzielte. Graduelle Verbesserungen[73,74] konnten zwei ernsthafte Nachteile nicht grundsätzlich beheben: Die Methode schien auf Stickstoffsubstrate beschränkt[77], und die fehlende Temperaturstabilität der Phasen führte zu unerträglich langen Analysenzeiten[200]. Im resultierenden schmalen Temperaturbereich konnten häufig auch keine thermodynamischen Messungen ausreichender Genauigkeit durchgeführt werden.

Nach einer gewissen "Durststrecke" des Arbeitsgebiets wurden in Tübingen zwei wichtige Fortschritte erzielt: Zum einen ist die oben erwähnte Komplexierungsgaschromatographie[22,84-86], zum anderen die optimierte, temperaturstabile Phase "Chirasil-Val" hervorzuheben[200]: Aufgrund des niedrigen Schmelzpunkts ist ein Betrieb zwischen 50° und 230°C möglich, gelegentlich wurden auch Messungen bei 250°C durchgeführt. Das Grundgerüst ist ein statistisches Copolymerisat aus Poly-[(2-carboxypropyl)methylsiloxan], Octamethylcyclotetrasiloxan und Hexamethyldisiloxan (zur Blockierung der Endgruppen), dessen Carboxylgruppen mit der freien Aminogruppe von

L-Valin-tert.-butylamid zu einem optisch aktiven Diamid gekuppelt wird. Mit dieser Phase werden die desaktivierten Glaskapillaren belegt und bei 200°C konditioniert[201].

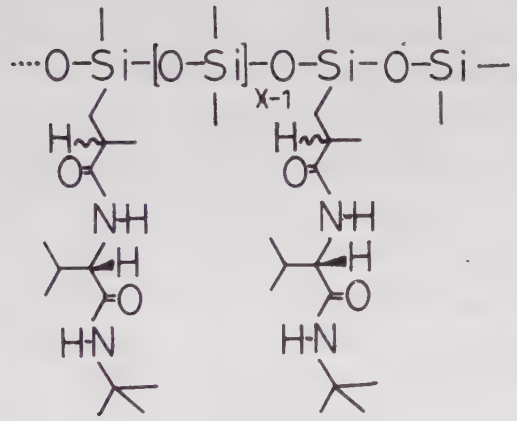


Abb.7a: Konstitution von "Chirasil-Val"

Die Konstitution von "Chirasil-Val" (siehe Abb.7a) kann nur statistisch beschrieben werden. Die optisch aktiven Diamidseitenketten werden durch Dimethylsiloxan-Einheiten wechselnder Zahl (x-1) räumlich voneinander getrennt. Im Mittel ist etwa jede siebte Siloxaneinheit beladen[202] (mittlere Beladung $\frac{1}{a} = \frac{1}{7}$ bzw. a = 7). Wie im Anhang ausgeführt wird, folgt die statistische Anordnung der funktionellen Gruppen an der Polymerkette den Gesetzen der geometrischen Verteilung, wobei mögliche Abweichungen, eventuell bedingt durch energetische Faktoren, vernachlässigt werden sollen. Der prozentuale Anteil [Häufigkeitsfunktion f(x)] der einzelnen Abstände ist in Abb. 7b wiedergegeben:

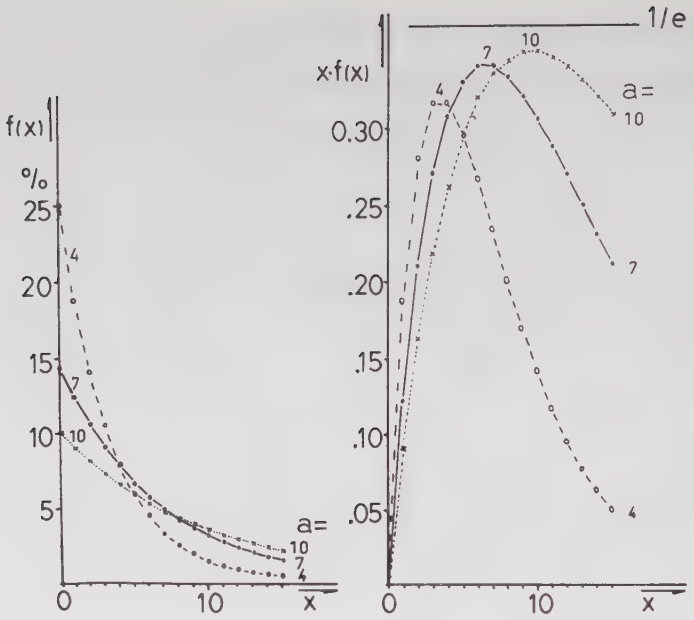


Abb.7b: Prozentuale Häufigkeit f(x) der Abstände x der funktionellen Gruppen.

Abb.7c: Beitrag $x \cdot f(x)$ der einzelnen Abstände zum mittleren Abstand $\bar{x}$.

Kürzere Abstände dominieren gegenüber längeren. Der Beitrag der einzelnen Abstände zum mittleren Abstand [$x \cdot f(x)$ ⟶ statistisches Moment 1.Ordnung, siehe Abb.7c] zeigt dagegen ein ausgeprägtes Doppelmaximum bei $x = a-1$ und $x = a$.

Die 2-Carboxypropyl-Seitenkette ist racemisch; ein Vergleich mit der 1-Carboxypropylseitenkette[202] zeigt, daß diesem Umstand nur eine geringe Bedeutung zukommt.

Die mittlere Beladung $\frac{1}{7}$ hat sich für die Trennung von N-Acylaminosäureestern als besonders vorteilhaft erwiesen[203], was sich in einfacher Weise aus der Superposition zweier gegenläufiger Effekte erklärt:
Einerseits muß der Trenneffekt verschwinden, wenn die Beladung des (nicht optisch aktiven) Polymergrundgerüsts gegen Null geht. Andererseits stellt sich offenbar mit zunehmender Beladung ein für die Enantiomerentrennung ungünstiges Phänomen ein: Infolge der relativen Zunahme der engbenachbarten Seitenketten bilden sich zusätzliche intramolekulare Wasserstoffbrücken aus, die außerdem auch Viskosität und Schmelzpunkt des Polysiloxans ungünstig beeinflussen[203]. Da also die Struktur der stationären Phase für die Trennung ein entscheidender Faktor ist, kann "Chirasil-Val" mit gewisser Berechtigung auch als optimiert[202] bezüglich unterschiedlicher Substanzklassen gelten.

5.2. Trennung von Arylglykoldiestern

Die direkte chromatographische Enantiomerentrennung von 1.2-Glykolen wäre im Rahmen der vorliegenden Arbeit von großem Interesse. An einer mit $BaCO_3$ desaktivierten Glaskapillare, belegt mit "Chirasil-Val", konnte 2.3-Butandiol aber nicht in Enantiomere aufgespalten werden, obwohl ein scharfer Peak erhalten wurde. Auch das Diperfluorpropionat und das Diacetat ergaben jeweils nur zwei Signale, entsprechend den threo- und erythro-Diastereomeren. Enthält der vicinale Diester dagegen in α-Stellung eine Phenylgruppe, so wird eine quantitative

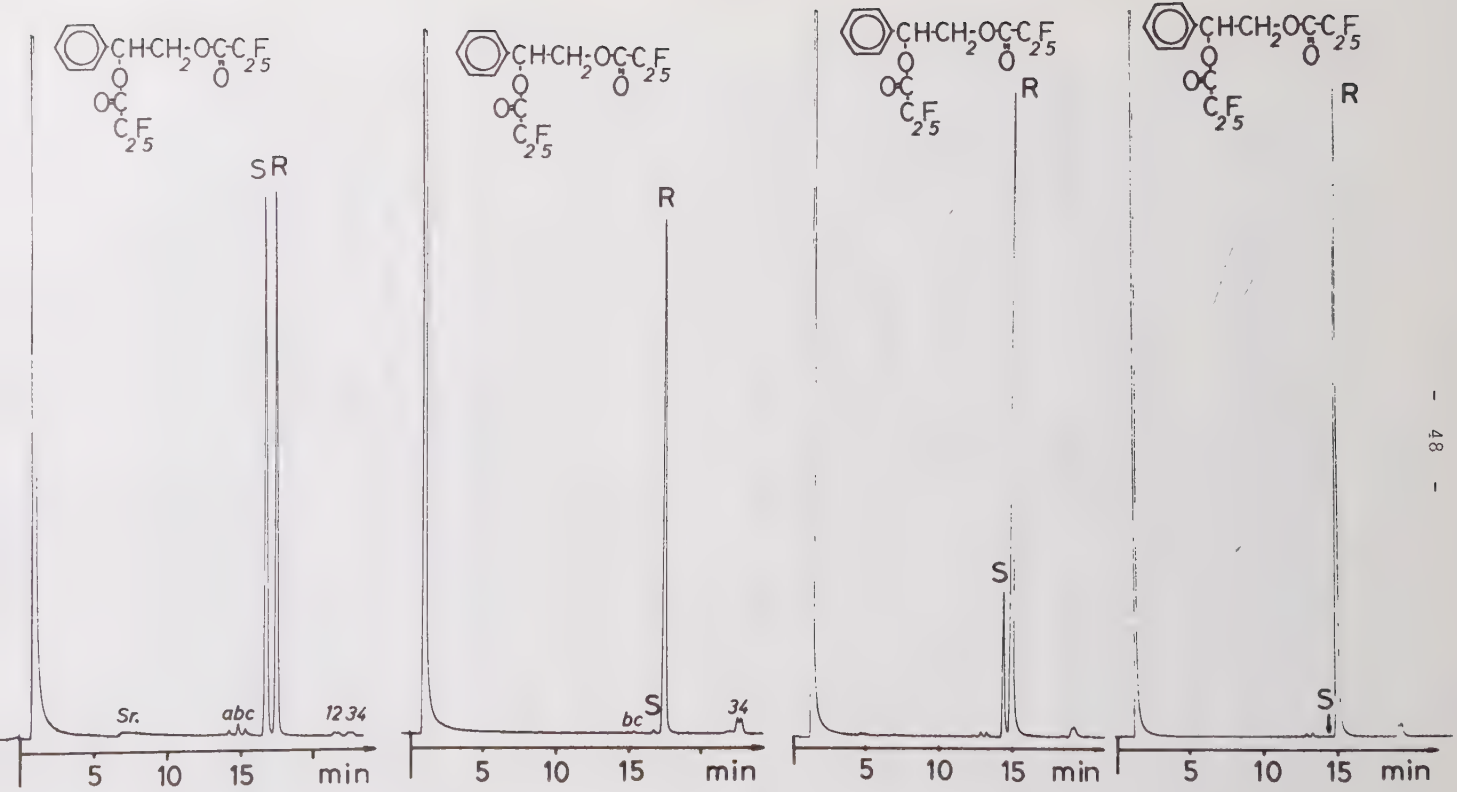


Abb.8a Abb.8b Abb.8c Abb.8d

Enantiomerentrennung von Phenylglykoldiperfluorpropionat bei 80°C, 0.4 at H_2.

Enantiomerentrennung bei relativ kurzer Analysenzeit erreicht (siehe Abb.8a; im Folgenden sind zu den chromatographischen Bedingungen der Legenden folgende Daten hinzuzufügen: Gas-Chromatograph: Carlo-Erba, Modell 2101; elektronischer Integrator: Spectra Physics System I; Injektor- und Detektortemperatur: 220°C, bei höheren Säulentemperaturen 250°C; Strömungsgeschwindigkeit: 2-5 ml/min, sie kann aus dem Chromatogramm mithilfe der Division des Totvolumens 1.4 ml durch die Totzeit t_o errechnet werden; Splitverhältnis: 1:20 bis 1:50).

In Abb.8a entsprechen die mit 1,2 bzw. 3,4 bezeichneten Peaks den gemischten Estern von Perfluorpropion- und Perfluorbuttersäure, wie durch GC-MS-Kombination ermittelt wurde. Da sowohl Stellungsisomere als auch Enantiomere auftreten, werden vier Signale beobachtet, wobei 3 und 4 den jeweiligen R-Antipoden zugeordnet werden können (vgl. Abb.8b). Die Kontaminierung des zur Derivatisierung verwendeten PFP-Anhydrids mit der PFB-Verbindung wurde – je nach Hersteller – unterschiedlich stark beobachtet. Die Signalgruppe a,b,c in Abb.8a ergibt sich wahrscheinlich durch Überlagerung von Enantiomeren (S-a,b/R-b,c), wie ein Vergleich mit Abb.8b zeigt. Auf den Nachweis der vermuteten gemischten Ester von Perfluorpropion- und Trifluoressigsäure wurde verzichtet, da diese Verunreinigung bei späteren Proben nur in vernachlässigbaren Mengen auftrat. Wird die Perfluorpropionsäure nach der Derivatisierung nicht vollständig abgeblasen oder hat sich der Ester bei längerer Lagerung partiell zersetzt, so kann gelegentlich das in Abb.8a mit "Sr." bezeichnete, stark getailte Signal dieser Säure beobachtet werden.

Die mit R und S bezeichneten Peaks ergaben in der GC-MS-Kombination identische, dem Diperfluorpropionat des Phenylglykols zuzuordnende Massenspektren (m/e=430, M^+). Einen weiteren Beweis für die gelungene Enantiomerentrennung liefert Abb.8b: R-Phenylglykol, dargestellt durch $LiAlH_4$-Reduktion von R-Mandelsäure, ergibt ein großes Signal für den R-Antipoden, und das entsprechende sehr kleine Signal der S-Form läßt sich durch Zugabe der racemischen Mischung verstärken (siehe Abb.8c). Hier sieht man außerdem, daß das R-Substrat an "Chirasil-Val" (aus L-Valin) stärker retardiert wird. Abb.8d zeigt ein durch mikrobiologische Reduktion gewonnenes Präparat: Der stets mitentstehende S-Antipode (siehe unten) war durch Umkristallisieren entfernt worden. Das Chromatogramm beweist den racemisierungsfreien Verlauf sowohl des Derivatisierungsschritts, als auch der anschließenden GC-Analyse. Darüberhinaus zeigt Abb.8b den praktisch racemisierungsfreien Verlauf der $LiAlH_4$-Reduktion. Somit erweist sich die Methode zur Enantiomerenanalyse von Mandelsäuren als besonders vorteilhaft.

Trägt die Phenylgruppe einen Halogensubstituenten in para-Stellung, so wird die Trennung leicht verbessert, obwohl für vergleichbare Retentionszeiten höhere Säulentemperaturen gewählt werden müssen. Es ergibt sich eine interessante Reihe von Molekülen sehr ähnlicher Gestalt, aber unterschiedlicher Flüchtigkeit. Die Synthese der meist unbekannten racemischen Glykole und der entsprechenden optisch aktiven Formen nach verschiedenen Methoden ist Gegenstand folgender Kapitel. Abb.9a zeigt das Chromatogramm der vier verschiedenen para-Halogenverbindungen, sowie das meta-Bromderivat und die

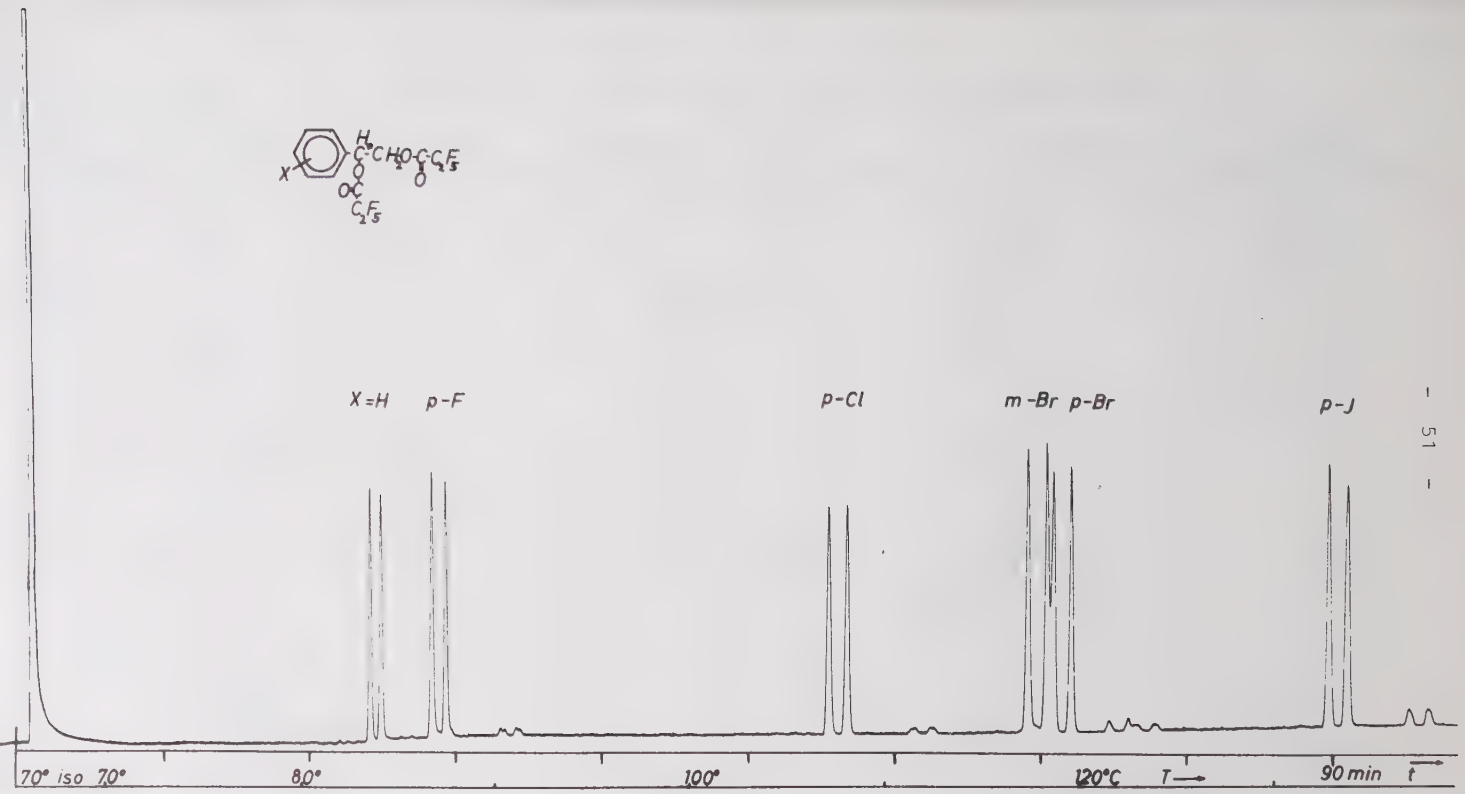
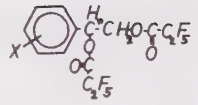


Abb.9a: Enantiomerentrennung einiger Arylglykolderivate, racemische Mischung;
0.4 at H_2, Temperaturprogramm: 6 min isotherm bei 70°C, dann 0.8°C/min.



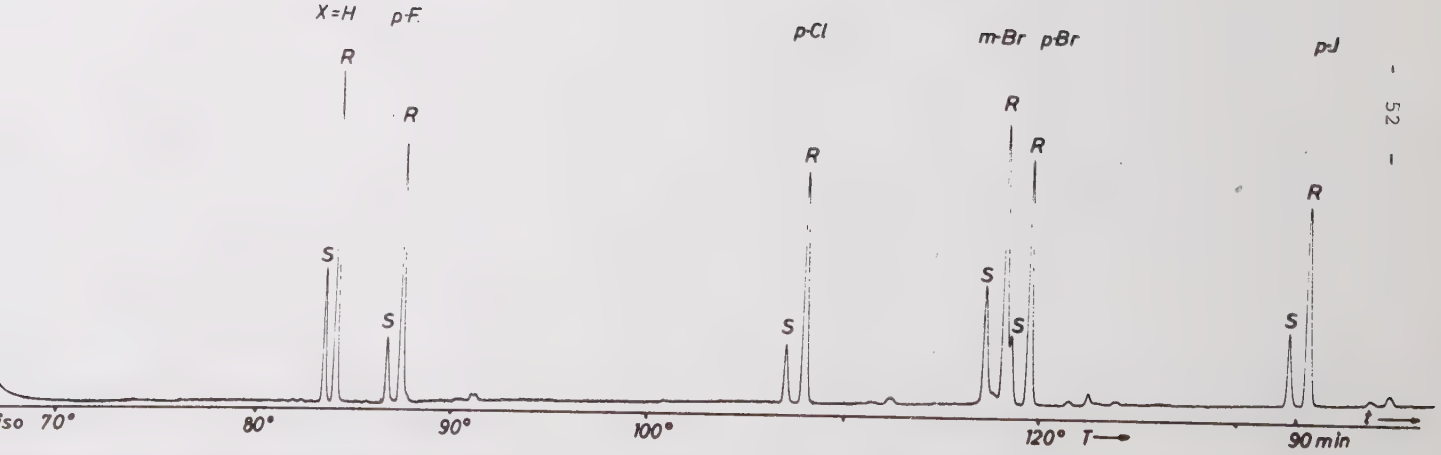


Abb.9b: vgl. Abb.9a; die Mischung wurde mit den entsprechenden R-Antipoden angereichert.

unsubstituierte Verbindung. Eine mit den entsprechenden R-Antipoden angereicherte Mischung ergibt das Chromatogramm der Abb.9b.

Die Regel, daß das R-Phenylglykolderivat an "Chirasil-Val" (aus L-Valin) stärker retardiert wird, erleidet hier offenbar keine Ausnahme.

Die meta-Bromverbindung zeigt ein sehr ähnliches Verhalten wie die entsprechende para-Verbindung, und eine quantitative Trennung der vier Signale bereitet daher Schwierigkeiten; sie ist aber kein praktisch wichtiges analytisches Problem.

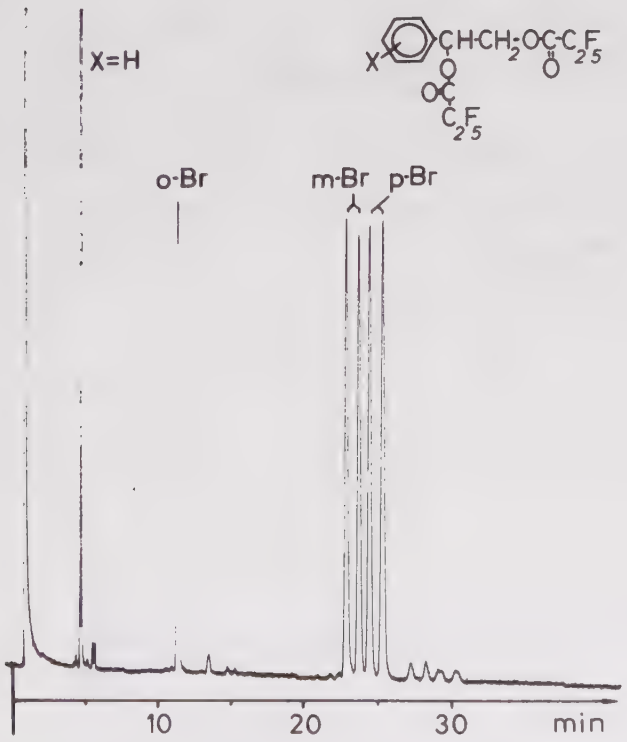


Abb.10: Einfluß der Stellung eines Substituenten auf die Enantiomerentrennung; 113°C, 0.4 at H_2.

Die vollständige Trennung wurde im isothermen Betrieb erreicht (siehe Abb.10). Interessanterweise wird das ortho-Bromderivat nicht aufgetrennt. Eine quantitative Beschreibung dieser Phänomene erfolgt in einem späteren Abschnitt.

Wird eine zweite Phenylgruppe in das Molekül eingeführt, so beobachtet man als Folge der beiden Asymmetriezentren drei Konfigurationsisomere (siehe Abb.11): R.S (meso-Hydrobenzoin,erythro-Form),S.S und R.R(Isohydrobenzoin,threo-Formen):

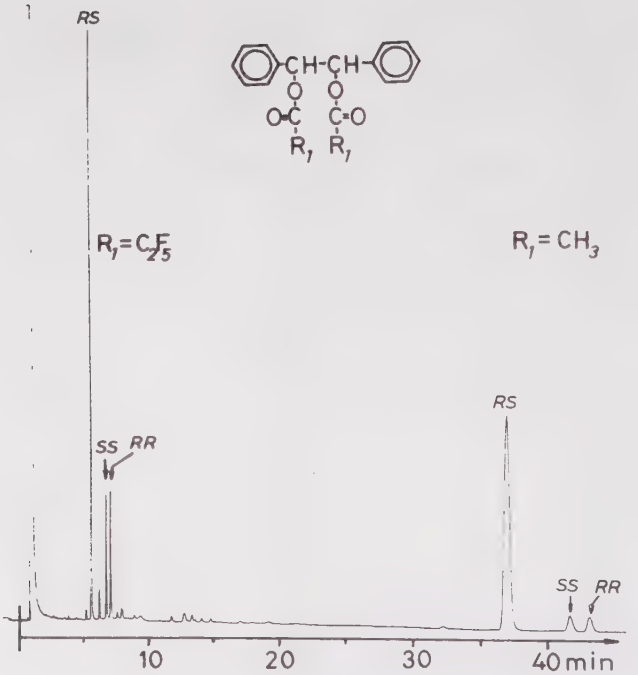


Abb.11: Einfluß des Acylteils auf die Enantiomerentrennung bei Isohydrobenzoinderivaten; 130°C, 0.4 at H_2.

Die Darstellungsweise des Diols durch Reduktion von Benzoin mit $LiAlH_4$ (in Ether : Toluol = 1 : 1 bei 33°C) erklärt das starke Überwiegen der meso-Verbindung (in reinem Ether werden bei 0°C 90% meso gebildet[204]). Da aus diesem Grund die Enantiomerentrennung durch spontane Kristallisation[205] mißlang, wurde S.S-threo-1.2-Diphenylaminoethanol (L-(-)-Isodiphenyloxyethylamin) dargestellt[206,207] und mit salpetriger Säure umgesetzt[208]. Nach Extraktion mit Ether und Derivatisierung mit PFP-Anhydrid waren im kompliziert zusammengesetzten Reaktionsprodukt alle drei konfigurationsisomeren 1.2-Diphenylethandioldiperfluorpropionate nachweisbar. Das im Überschuß gebildete S.S-Enantiomere eluiert erwartungsgemäß vor dem R.R-Antipoden. Ersetzt man die PFP-Gruppe durch den Acetylrest, so kann auch hier eine vollständige Enantiomerentrennung beobachtet werden (Abb.11, rechts im Bild), bewiesen durch zwei völlig identische Massenspektren für die mit S.S bzw. R.R bezeichneten Signale, während die R.S-Verbindung geringe Abweichungen erkennen ließ. Daher ist das Vorhandensein von Perfluor-Resten keine notwendige Bedingung für die Enantiomerenaufspaltung von vicinalen Diestern; allerdings erhöhen sie die Flüchtigkeit des Substrats und ermöglichen daher eine tiefere Analysentemperatur.

Da die Racematspaltung auch dann noch bestehen bleibt, wenn die Acceptoreigenschaften der Estercarbonylgruppe abgeschwächt werden, ist sie auch bei Diketonen, wie 3.4-Diphenyl-2.5-hexandion (36) zu beobachten(siehe Abb.12). Eine Derivatisierung des Substrats ist in diesem Fall nicht erforderlich.

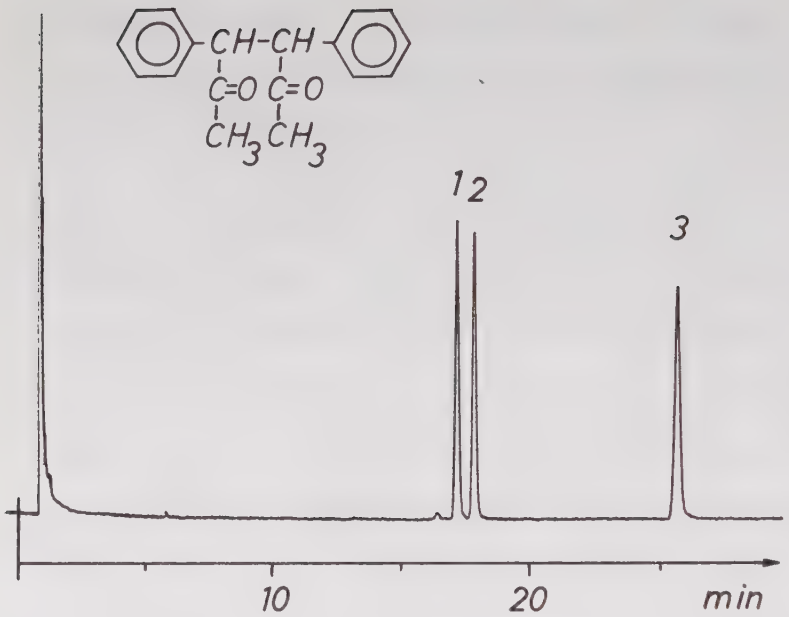
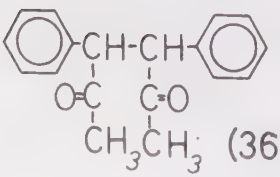
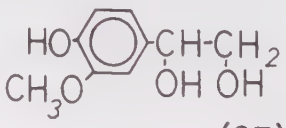
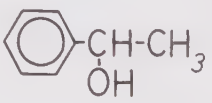


Abb.12: Enantiomerentrennung von 3.4-Diphenyl-2.5-hexandion bei 140°C, 0.4 at H_2. 1 und 2 entsprechen den beiden threo-Formen, 3 der erythro-Form (meso).

Der medizinisch bedeutsame Metabolit 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (37) wurde durch $LiAlH_4$-Reduktion von 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure dargestellt und in das Triperfluorpropionat überführt. Die Darstellung eines reinen Derivats


(36)

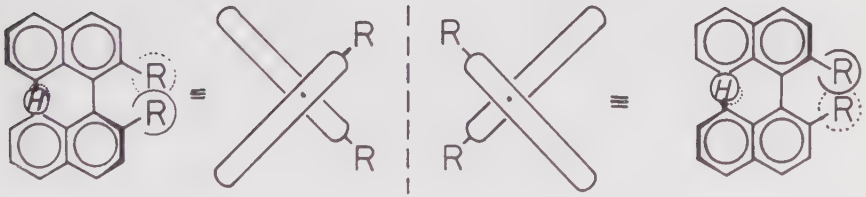

(37)


(38)

bereitet allerdings aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Phenols und der Säurelabilität des resultierenden Phenolesters Schwierigkeiten. Eventuell sollte die Derivatisierung besser mit einem Perfluorimidazolid[209] durchgeführt werden, um saure Bedingungen zu vermeiden. Bedingt durch die relativ geringe Aufspaltung (α = 1.020 bei 120°C, 0.4 at H_2) wurde keine quantitative Trennung erreicht.

Entfernt man am Phenylglykol die primäre Hydroxylgruppe, so kommt man zum α-Phenylethanol (38). Weder beim freien Alkohol, noch beim Perfluorpropionat wurde eine Enantiomerentrennung beobachtet. Im Gegensatz dazu ist die Enantiomerenaufspaltung des entsprechenden Amids gut ausgeprägt (siehe Abb.47, S.157).

5.3. Trennung von atropisomeren Binaphthylsystemen



(39)

Abb.13: Atropisomere 2.2'-Binaphthylsysteme

Atropisomere 2.2'-disubstituierte 1.1'-Binaphthylverbindungen (39) (siehe Abb.13) zeigen eine Behinderung der freien Rotation um die Aryl-Aryl-Einfachbindung. Die Einebnung des Moleküls wird verhindert durch den Van der Waals-Kontakt zwischen den Substituenten 2-R und 2'-R sowie zwischen den 8-H und 8'-H-Atomen. Ein weiteres Herausdrehen aus der Ebene (der Abb.13) scheitert am Kontakt zwischen 8-H und 2'-R bzw. 8'-H und 2-R, so daß ein Durchschwingen in beiden Richtungen verhindert wird. Das dissymmetrische System (Punktgruppe C_2) enthält ein axiales Chiralitätselement; die Bezeichnung der optischen Antipoden erfolgt gemäß der Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur[210].
Bei erhöhten Temperaturen diskutiert man, in Abhängigkeit der Substituenten R, Racemisierung[211] durch verschiedene Verdrillungsvorgänge. Für die Dimethylverbindung [(39), R=-CH_3] wurde eine Inversionsbarriere von 34.9 kcal/Mol berechnet[212]. Mithilfe der Näherungsformel[211]:

$$k_{rac} = 10^{11} \cdot \exp(-E_a/RT) \ [sec^{-1}] \quad \text{und} \quad \tau = k_{rac}^{-1}$$

läßt sich die Halbwertszeit τ der Racemisierung abschätzen:

T [°C]	180	200	250
τ [h]	190	37	1.1

Die optische Stabilität hängt aber in empfindlicher Weise von der eingesetzten Aktivierungsenergie ab: Legt man den Wert 40 kcal/Mol[213] zugrunde, ergeben sich bei 250°C bzw. 180°C Halbwertszeiten von 140 Stunden bzw. $5.4 \cdot 10^4$ Stunden (etwa 6 Jahre), mit 30 kcal/Mol dagegen bei den selben Temperaturen 34 Sekunden bzw. 49 Minuten.

Experimentelle Befunde, die eine relativ hohe optische Stabilität der 2.2'-disubstituierten Binaphthyle zeigen[214], werden bei diesen hohen Temperaturen durch polarimetrische Meßfehler[215] und Zersetzungserscheinungen[216] verfälscht. Bei R = -OX muß eventuell mit einem Absinken der optischen Stabilität gegenüber R = $-CH_3$ gerechnet werden; entsprechenden Kronenethersystemen wurde aber eine Stabilität bis mindestens 200°C zugeschrieben[187].

Der Impuls zu den vorliegenden Untersuchungen ergab sich aus den präparativen Arbeiten von C.Mark[217] zur Darstellung optisch aktiver Phosphanliganden [(39), R = $-PPh_2$, $-CH_2PPh_2$, $-OPPh_2$, $-NHPPh_2$][218].

Atropisomere Binaphthylsysteme wurden in der flüssigchromatographischen Enantiomerentrennung als stationäre Phasen eingesetzt[219,220]. Eine Umkehrung des Selektor-Selektand-Prinzips, d.h. die chromatographische Enantiomerentrennung der Binaphthyle, verlief aber selbst bei einem optimierten Kronenethersystem, das zusätzlich mit Hilfsgruppen in 3- und 3'-Stellung ausgestattet war, nicht quantitativ[219]. Ausserdem läßt sich das dort angewandte Prinzip nicht zur Enantiomerenanalyse der einfacheren Binaphthyle einsetzen.

Tab.1: 2.2'-disubstituierte 1.1'-Binaphthylderivate (39)

R	Nr.	R	Nr.
$-NH_2$	(a)	$-CH_2NHCOC_2F_5$	(f)
$-NHCOC_2F_5$	(b)	$-CH_2OH$	(g)
-OH	(c)	$-CH_2OCOC_2F_5$	(h)
$-OCOC_2F_5$	(d)	$-COOCH_3$	(i)
$-CH_2NH_2$	(e)	$-CONH_2$	(k)

Die underivatisierten Substanzen (39a, c, e, g) wurden aufgrund ihrer geringen Flüchtigkeit nicht getestet. Das Di-PFP-Derivat (39b) der Diaminoverbindung (39a) konnte infolge der guten Temperaturstabilität von "Chirasil-Val" ohne Schwierigkeiten chromatographiert werden (siehe Abb.14):

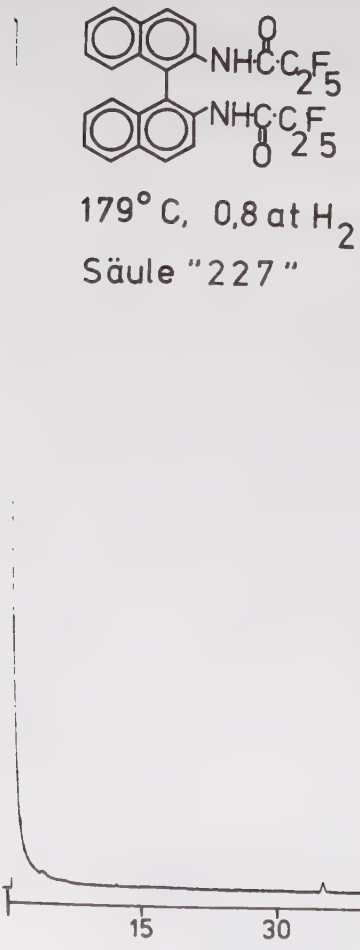


Abb.14: Enantiomerentrennung von (39b); α = 1.067; Strömungsgeschwindigkeit 3.5 ml H_2/min.

Eine quantitative Enantiomerentrennung wurde unter verschiedenen Bedingungen beobachtet. Im folgenden Kapitel werden temperaturabhängige Messungen bei 200°C (α = 1.052) diskutiert, und auch bei noch höheren Temperaturen war die Aufspaltung vollständig. Die Peakform deutet darauf hin, daß keine meßbare Racemisierung stattfindet, und sie ist auch nur wenig von der Schichtdicke der Säule oder der Probenmenge abhängig.

Die paarweise auftretenden Verunreinigungen sind wohl auch hier den gemischten Estern von Trifluoressigsäure und Perfluorpropionsäure bzw. Perfluorbuttersäure und Perfluorpropionsäure zuzuordnen, wobei die entsprechenden α-Werte keine signifikante Abweichung vom Diperfluorpropionat (39b) erkennen lassen.

Nicht ganz so einfach liegen die Verhältnisse beim Di-PFP-Derivat (39d) des Binaphthols (39c). Die quantitative Enantiomerentrennung (siehe Abb.15a) konnte nur auf einer mit "221" bezeichneten Säule erreicht werden, die eine relativ geringe Schichtdicke aufwies [hieraus erklärt sich auch die relativ kurze Analysenzeit für (39d) im Vergleich zu (39b)], und die aufgetrennte Probenmenge war beträchtlich kleiner.

Außerdem kann die Labilität des phenolischen Perfluorpropionsäureesters bei der Derivatisierung stören; eventuell wäre auch hier die Verwendung von Perfluorbutyrylimidazolid[209] vorteilhaft.

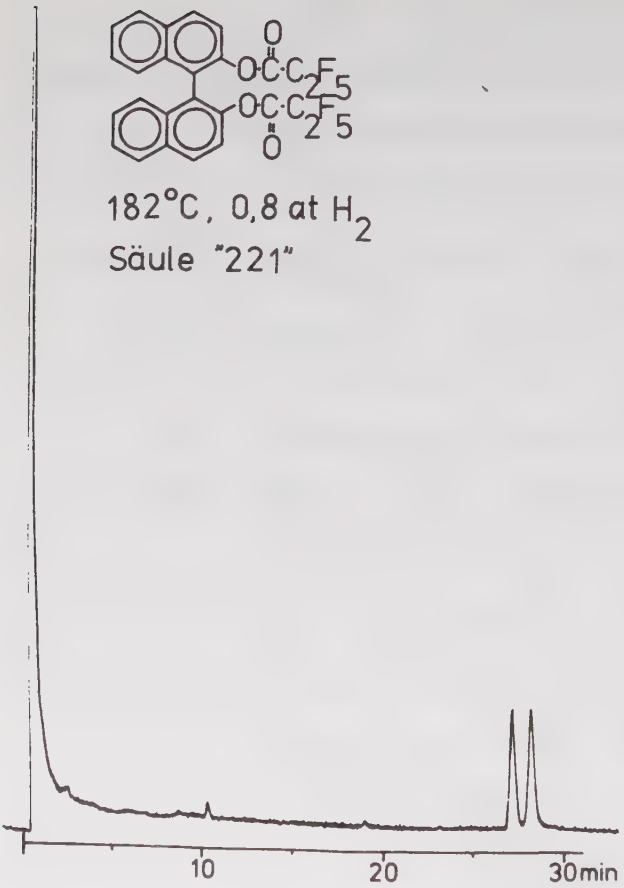


Abb.15a: Enantiomerentrennung von (39d); α = 1.038; Strömungsgeschwindigkeit 3.5 ml H_2/min.

Abb.15c zeigt das Chromatogrammm von R-(39d) bei identischen chromatographischen Bedingungen wie Abb.15a (siehe auch Abb. 15b). Die Herkunft des S-Signals ist unklar. Nach den bei der para-Brommandelsäure gewonnenen Erfahrungen (siehe unten) ist

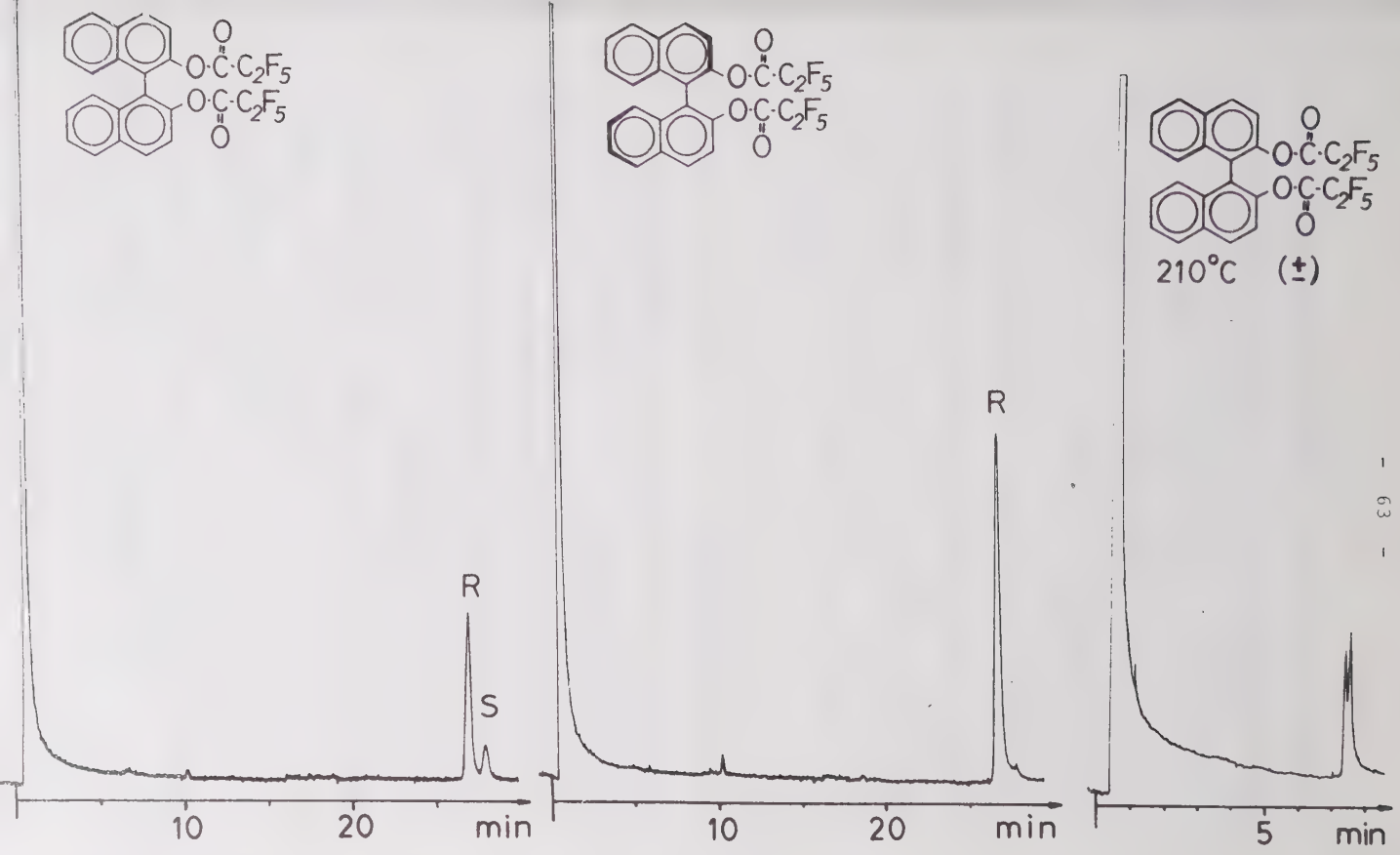


Abb.15b Abb.15c Abb.15d

Enantiomerentrennung von (39d), chromatographische Bedingungen siehe Text.

nicht auszuschließen, daß die vorausgegangene präparative Racematspaltung von (39c)[221] in diesem Fall nicht ganz quantitativ verlief. Eine sehr geringe Racemisierung könnte aber auch sowohl unter den sauren Bedingungen[222] der Derivatisierung (10 min, 90°C), als auch im Einspritzblock (220°C) aufgetreten sein. Ein Vergleich mit den Peakformen der Abb.15a und Abb.15b ergibt, daß die nicht ganz quantitative Trennung in Abb.15c nicht auf Racemisierung während der Trennung, sondern auf die Überladung zurückzuführen ist, die hier zugunsten der höheren Empfindlichkeit bewußt herbeigeführt wurde. Abb.15d zeigt, daß auch bei 210°C noch eine Enantiomerenaufspaltung beobachtet werden kann (erst oberhalb von 230°C wurde 1 Peak erhalten). Die Peakformanalyse geeigneter Gaschromatogramme könnte eventuell als neue, interessante Methode zur Untersuchung von Racemisierungsprozessen durch Inversion herangezogen werden.
Wie Abb.15b zeigt, wird S-(39d) an "Chirasil-Val" (aus L-Valin) stärker retardiert.
Im Hinblick auf das chirale Erkennen von Binaphthylverbindungen ist die Feststellung wertvoll, daß die PFP-Derivate (39f) und (39h) der Homologen(39e) und (39g) überhaupt keine Enantiomerenaufspaltung erfuhren ($\alpha = 1$). Offenbar spielt der Abstand des Binaphthylselektanden von einem Selektor, der an den funktionellen Gruppen angreift, hier eine gewisse Rolle. Die räumliche Übertragung der Binaphthylchiralität durch die H-Atome in 3- bzw. 3'-Stellung ist naturgemäß eng begrenzt, eine Verlängerung der "Reichweite" kann aber mit Hilfsgruppen in 3- bzw. 3'-Stellung[187] erzielt

werden. Diese Überlegungen könnten auch das Gebiet der asymmetrischen Synthese mit 2.2'-phosphanmodifizierten 1.1'-Binaphthylen neu befruchten, wo mit R = $-CH_2PPh_2$[223] und R = $-OPPh_2$[224] bis jetzt nur mäßige optische Ausbeuten erhalten wurden.

Entsprechende Carbonsäurederivate, z.B. der Methylester (39i) oder das Amid (39k), erfuhren ebenfalls keine Enantiomerenaufspaltung (α = 1), und auch dieses Ergebnis zeigt die überraschende Selektivität der stationären Phase.

5.4. Thermodynamische Untersuchungen

5.4.1. Einführung

Die physikalische Information eines chromatographischen Prozesses ist in der Form und in der Retentionszeit der Signale enthalten. Die hier betrachteten Peaks sind annähernd symmetrisch, was auf eine rasche reversible Wechselwirkung hindeutet[225]. Daher werden wir uns im Weiteren ausschließlich mit der Auswertung von Retentionszeiten, insbesondere deren Temperaturabhängigkeit, befassen; diese wird in der bestehenden Literatur über die gaschromatographische Enantiomerentrennung häufig[44,47,49,50] folgendermaßen vorgenommen (die Bezeichnungen erfolgen weitgehend nach einer ASTM-Empfehlung[226]):

[1] Nettoretentionszeit: $t_R' = t_R - t_M$

[2] Relative Ret.zeit: $RRT = \frac{t_{R(i)}'}{t_{R(st)}'}$

(bezogen auf $t_{R(st)}'$ eines Standards st)

[3] Trennfaktor der Enantiomeren: $\alpha = \frac{t_{R(R)}'}{t_{R(S)}'}$ (bzw. vertauscht, da $\alpha \gg 1$)

Die Enantiomeren zeigen gegenüber der optisch aktiven Phase unterschiedliche Enthalpie und Entropie der diastereomeren Wechselwirkung:

[4] $-\Delta G = -\Delta H + T \cdot \Delta S$

[5] $\Delta G = -RT\ln K$ (K = Verteilungskoeffizient,

[6] $K = \frac{t_R'}{t_M} \cdot \frac{V_G}{V_L}$ V_L = Volumen der flüss. Phase

V_G = Volumen der Gasphase)

[7] $\Delta\Delta G = -RT\ln\alpha = \Delta_{R-S}(\Delta G)$

[8] $-\ln\alpha = + \frac{\Delta\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} - \frac{\Delta\Delta S}{R}$

[9] $\Delta\Delta H = - \frac{R\delta(\ln\alpha)}{\delta(1/T)} = \Delta_{R-S}(\Delta H)$

Nach Gleichung [8] ergibt sich eine Gerade, deren Steigung die Differenz der Lösungsenthalpie und deren Achsenabschnitt die Differenz der Lösungsentropie der unendlich verdünnten Enantiomeren in der flüssigen stationären Phase angibt, wenn man die Werte mit der Gaskonstanten R multipliziert. Diese Größen beziehen sich auf 1 Mol des Substrats, jedoch nicht der stationären Phase. Molare Größen bezüglich definierter Bestandteile der Lösung, z.B. bei Komplexbildungsgleichgewichten, lassen sich mit einer differenzierteren Theorie ableiten[48], die jedoch auf das vorliegende Problem polymergebundener Dipeptidphasen nicht anwendbar ist.

Es wäre vorschnell, aus dem Grad der Enantiomerendifferenzierung auf Art und Größe der Gesamtwechselwirkung zu schließen,

wie dies weithin üblich ist[227]. Man kann aus den ΔH-Werten der beiden Enantiomeren die Differenz $\Delta\Delta H$ bestimmen, aber nicht umgekehrt. Starke Wechselwirkungen müssen auch nicht in jedem Fall große Wechselwirkungsdifferenzen hervorrufen. Im Verlauf der folgenden Untersuchungen konnte z.B. gezeigt werden, daß beim Einbau einer zweiten Phenylgruppe in das Phenylglykoldiperfluorpropionat zum Isohydrobenzoinderivat die Gesamtwechselwirkung der Estergruppen mit dem Dipeptidteil der stationären Phase abnimmt, wogegen die $\Delta\Delta H$-Werte zunehmen. Bei einer weiteren Zunahme der sterischen Anforderungen im Fall des entsprechenden Isohydromesitoinderivats[228] findet keine Enantiomerentrennung mehr statt. Dasselbe wurde auch am ortho-Bromphenylglykoldiperfluorpropionat beobachtet, wobei ein signifikanter Rückgang der Gesamtwechselwirkung im Vergleich zu den meta- und para-Bromderivaten gemessen wurde. Eine zu starke Wechselwirkung birgt andererseits die Gefahr, daß die Reversibilität zumindest teilweise verlorengeht, was die Enantiomerentrennung drastisch verschlechtern würde.

Merkwürdigerweise liegen in der uns zugänglichen Literatur keine gaschromatographisch bestimmten thermodynamischen Parameter der Gesamtwechselwirkung der einzelnen Enantiomeren mit der optisch aktiven stationären Phase vor, denn auf dieser Basis könnten fundiertere Aussagen zum Mechanismus der Wechselwirkung gemacht werden.

Eine mögliche Ursache ist darin zu suchen, daß die ΔH- und ΔS-Werte üblicherweise aus komplizierten temperaturabhängigen Bestimmungen von K gewonnen werden.

Aus [4] und [5] ergibt sich:

$$[10] \quad -\ln K = \frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} - \frac{\Delta S}{R}$$

Die Bestimmung von K nach der aus [6] abgeleiteten Gleichung [11] erfordert nicht nur die Kenntnis der Kapazitätsfaktoren $k = t_R'/t_M$, sondern auch der Abmessungen des chromatographischen Systems, wobei das Volumen V_L der stationären Phase als Quotient ihres Gewichts w_L und ihrer Dichte ϱ_L ausgedrückt wird:

$$[11] \quad K = \frac{t_R'}{t_M} \cdot \frac{V_G \cdot \varrho_L}{w_L}$$

Purnell et al. wiesen darauf hin, daß beträchtliche Fehler in K als Folge der ungenauen Bestimmung von V_L auftreten können[229]. Häufig ergeben sich außerdem nach [10] große Fehler in der Bestimmung von ΔS, so daß man den Sinn dieser Berechnung in Zweifel ziehen kann[17,230].

5.4.2. Ableitung einer einfachen Methode zur Bestimmung von ΔH.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein anderer Weg beschritten: Unter Verzicht auf ΔS erfolgt die einfache Bestimmung von ΔH nach folgendem Näherungsverfahren:
Aus [10] und [11] ergibt sich:

$$[12] \quad \ln K = \ln t_R' - \ln t_M + \ln(V_G/V_L)$$

$$[13] \quad -\Delta H = \frac{R \cdot \delta(\ln K)}{\delta(1/T)}$$

Die Temperaturabhängigkeit des Kapazitätsfaktors k liegt bei den vorliegenden Messungen im Bereich zwischen 3 und 7 % pro Grad ($3 \ldots 7 \cdot 10^{-2}$ Grad^{-1}). Demgegenüber ist die Temperaturabhängigkeit des Quotienten V_G/V_L mit einem Fehler von etwa $1^o/oo$ zu vernachlässigen, wenn man die thermischen Ausdehnungs-

koeffizienten von Glas (etwa $4...8 \cdot 10^{-6}$ $Grad^{-1}$)[231] und bestimmten Silikonen (etwa $2 \cdot 10^{-5}$ $Grad^{-1}$)[231] zugrunde legt. Mit dieser Vereinfachung erhält man aus [12] und [13] die Näherungsgleichung:

$$[14] \quad -\Delta H = \frac{R \cdot \partial(\ln t_R')}{\partial(1/T)} - \frac{R \cdot \partial(\ln t_M)}{\partial(1/T)}$$

Die Ermittlung der Kapazitätsfaktoren erübrigt sich, wenn die Temperaturabhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit und somit der Totzeit bei konstantem Vordruck abgeleitet werden kann. Dann ist es ausreichend, die Nettoretentionszeiten bei konstantem Vordruck und verschiedenen Temperaturen zu messen.

Aus dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz:

$$[15] \quad \eta = const \cdot \vartheta_G \cdot t_M \qquad (\eta = \text{Viskosität})$$

und aus der Stoßtheorie für ideale Gase:

$$[16] \quad \eta = \frac{2}{3\sqrt{\pi}} \cdot \frac{\sqrt{MRT}}{q} \qquad (q = \text{Stoßquerschnitt})$$

folgt:

$$[17] \quad t_M \propto T^{0.5}$$

Eine experimentelle Überprüfung lieferte folgende Meßreihe (siehe Tab.2):

Tab.2: Temperaturabhängigkeit der Totzeit (Methan) bei einem konstanten Vordruck von 0.4 at H_2 (20m x 0.3mm Glaskapillare, belegt mit "Chirasil-Val").

t [°C]	t_M [min]	t [°C]	t_M [min]
80	0.4020	130	0.4318
90	0.4070	140	0.4392
100	0.4133	150	0.4452
110	0.4208	160	0.4512
120	0.4268		

Anpassung an die Formel $t_M = a \cdot T^b$ liefert:

[18] $t_M = 0.0138(\pm 4.8\%) \cdot T^{0.574(\pm 1.4\%)}$ [min]

Die statistische Fehlerauswertung ergibt eine mittlere Standardabweichung s der Meßwerte von 0.06sec. Die Retentionszeiten des Methans wurden mit einer Stoppuhr gemessen. Offensichtlich weicht der Exponent nur wenig von dem theoretisch hergeleiteten Wert 0.5 ab.
Im Hinblick auf Gleichung [14] ist jedoch eine Anpassung an die Funktion: $t_M = a \cdot \exp(-b/T)$ vorzuziehen:

[19] $t_M = 0.755(\pm 1.2\%) \cdot \exp[-224(\pm 21\%)/T]$ [min]

s beträgt hier 0.10 sec. In dem betrachteten Intervall von 80°C bis 180°C sind die Abweichungen zwischen den beiden Funktionen zu vernachlässigen(siehe Abb.16):

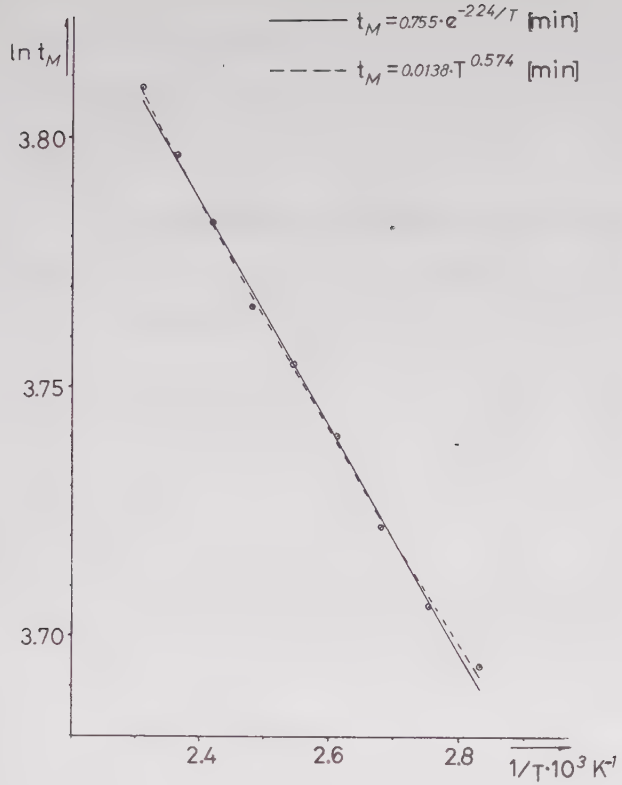


Abb.16: Temperaturabhängigkeit der Totzeit (Methan)

Daher ergibt sich aus [14]

mit $R \cdot \delta(\ln t_M) / \delta(1/T) = -(0.45 \pm 0.09)$ kcal/Mol :

$$[20] \quad -\Delta H = \frac{R \cdot \partial(\ln t_R')}{\partial(1/T)} + (0.45 \pm 0.09) \text{ kcal/Mol}$$

Die Allgemeingültigkeit der Gleichung [20] wurde auch an einer 100m x 0.5mm Stahlkapillarsäule bestätigt: $R\delta(\ln t_M) / \delta(1/T) = -(0.507 \pm 0.004)$ kcal/Mol bei t_M-Werten von etwa 6 min und dem konstanten Vordruck 0.5 at N_2.

5.4.3. Diskussion und experimentelle Überprüfung

Das hier gemessene ΔH ist identisch mit der bei der Überführung des Substrats (1) aus der mobilen Gasphase in die flüssige Phase (2) freiwerdenden Enthalpie:

$$[21] \quad -\Delta H = +\Delta H_{11,gas} - \Delta H_{12,fl} - RT$$

Vernachlässigt man die Wechselwirkung der Substratmoleküle in der Gasphase ($\Delta H_{11,gas} = 0$), so ergibt sich aus Gleichung [21] für die bei der Wechselwirkung des Substrats mit der flüssigen Phase (2) freiwerdende Enthalpie:

$$[22] \quad \Delta H_{12,fl} = \Delta H - RT$$

Das Glied RT entspricht der bei der Verdampfung des Substrats aufzuwendenden Volumenarbeit (unter Vernachlässigung des Flüssigkeitsvolumens des Substrats). Bei unendlicher Verdünnung von (1) in (2) wird die Wechselwirkung der Moleküle der stationären Phase ($\Delta H_{22,fl}$) nicht gestört, da das verdrängte Solvens (2) an anderer Stelle näherungsweise zur selben Wechselwirkung mit (2) gelangt.
Zerlegt man aber die Größe $\Delta H_{12,fl}$ in die nach anderen Methoden meßbaren Enthalpien der Verdampfung des reinen flüssigen Substrats ΔH_v und der unendlich verdünnten Lösung des reinen flüssigen Substrats in der flüssigen stationären Phase

$\Delta \overline{H_s^E}$ mithilfe eines Kreisprozesses, so erkennt man, daß die Beschreibung des chromatographischen Systems durch ΔH_v und $\Delta \overline{H_s^E}$ unnötig kompliziert ist, da bei der Subtraktion der beiden Größen die Wechselwirkung der Substratmoleküle in der reinen Flüssigkeit untereinander ($\Delta H_{11,fl}$) herausfällt. Andererseits erlaubt die Gleichung [23][232] einen direkten Vergleich mit den kalorisch ermittelten Enthalpien:

$$[23] \quad -\Delta H = \frac{R\delta(\ln K)}{\delta(1/T)} = \Delta H_v - \Delta \overline{H_s^E} - RT$$

Als Temperaturbezugspunkt der vorliegenden Meßreihe: n-Decan/Squalan, t=50°;60°;70°;80°C; t_R'=86.0;53.0;32.8;21.6min (0.5 at N_2) wurde die mittlere Temperatur 65°C gewählt, und die Enthalpien näherungsweise als temperaturunabhängig betrachtet.
Da die Verdampfungsenthalpie ΔH_v für n-Decan nicht zugänglich war, wurde sie durch logarithmische Extrapolation von ΔH_v-Werten der homologen n-Alkane[232] ermittelt:

$$\Delta H_v = (10.94 \pm 0.07) \text{ kcal/Mol}$$

Die Auswertung der obigen Meßreihe ergab nach [14]:

$$\Delta H = -(11.00 \pm 0.11) \text{ kcal/Mol}$$

Nach [23] errechnetsichdann für die Lösungswärme von n-Decan in Squalan:

$$\Delta \overline{H_s^E} = -(0.73 \pm 0.13) \text{ kcal/Mol}$$

in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten[232].
Im Folgenden werden nicht ΔH_{12}-Werte, sondern nach [20] berechnete -ΔH-Werte angegeben, da diese direkt dem gemessenen Phasenübergang entsprechen (siehe [21]).

5.4.4. Meßwerte

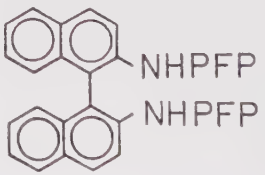
5.4.4.1. Nettoretentionszeiten t_R' an "Chirasil-Val"

Alle mit einem Buchstaben versehenen Meßreihen wurden durch Coinjektion der aufgeführten Substanzen erhalten, d.h. bei identischen Bedingungen. Da für eine Auswertung nach [20] die Nettoretentionszeiten benötigt werden, wurde auf die Angabe von RRT-Werten nach [2] verzichtet. Die einzelnen Messungen bei verschiedenen Temperaturen wurden im Abstand von 20 min (zur Einstellung des thermischen Gleichgewichts) durchgeführt, um eine möglichst gute Konstanz der Meßbedingungen zu gewährleisten. Kurze Meßzeiten ($\leq$ 1 min) wurden mit einer Stoppuhr, längere mithilfe des elektronischen Integrators: Spectra Physics SystemI (Schrittweite 0.01 min) gemessen.

(PFP bedeutet in den folgenden Abbildungen $-C(O)C_2F_5$; bei Meßreihe [a] ist keine Zuordnung der Enantiomeren möglich).

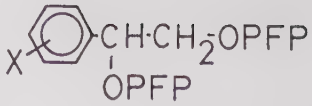
Tab.3: Temperaturabhängigkeit von t_R' an "Chirasil-Val"

[a] 2.2'-Diperfluorpropionamido-1.1'-binaphthyl (39f)



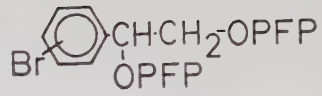
t [°C]	t_R' [min]	
	(1)	(2)
180	33.88	36.01
182	30.81	32.71
184	27.71	29.39
186	24.81	26.30
188	22.30	23.63
190	19.95	21.11
200	12.12	12.75

[c] Arylglykoldiperfluorpropionate



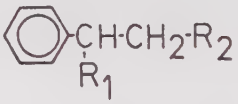
t[°C]	t_R' [min]											
	X=H		p-F		p-Cl		m-Br		p-Br		p-J	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
80	21.05	21.95	26.61	27.94	90.88	95.32	154.44	162.52	164.20	172.44		
90	12.79	13.29	15.85	16.59	51.25	53.65	84.99	89.02	90.45	94.65	176.89	185.09
100	7.73	8.02	9.40	9.80	28.75	29.97	46.47	48.45	49.52	51.62		
110	5.02	5.18	6.01	6.24	17.50	18.17	27.62	28.69	29.48	30.60		
120	3.36	3.46	3.96	4.09	10.86	11.22	16.70	17.27	17.83	18.44	32.21	33.29
130	2.31	2.37	2.68	2.76	7.13	7.34	10.77	11.10	11.51	11.87	20.38	21.01
140					4.70	4.83	6.98	7.18	7.46	7.67_5	12.96	13.31
150					3.23_0	3.31_0	4.70_3	4.82_0	5.03_7	5.16_0	8.56_3	8.77_3
160					2.27_0	2.31_7	3.24_7	3.32_0	3.47_7	3.55_0	5.79_3	5.92_0

[b] Bromphenylglykoldiperfluorpropionate



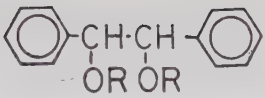
t[°C]	t_R' [min]			
	ortho	meta	para	
	R/S	S	S	R
100	11.70	24.47	25.99	27.03
110	7.74	15.52	16.50	17.13
120	4.80	9.24	9.79	10.11
130	3.05	5.73	6.09	6.27
140	2.05	3.65	3.85	3.95

[d] Phenylethylperfluorpropionamide



t[°C]	t_R' [min]					
	R_1 = NHPFP		R_1 = OPFP		R_1 = NHPFP	
	R_2 = H		R_2 = NHPFP		R_2 = OPFP	
	S	R	S	R	S	R
90	28.31_0	29.97_5	269.04	284.70	332.87	373.70
100	16.71_5	17.62_5				
110	10.55_3	11.08_3	77.60	81.60	89.76	98.43
120	6.79_7	7.10_3	43.19	45.30	48.90	53.11
130	4.36_0	4.53_7	24.39_5	25.53_5	26.76	28.74
140	2.94_0	3.04_7	14.56	15.19	15.62	16.63
150	2.04_0	2.11_0	8.98	9.35	9.46	10.00
160	1.45_7	1.49_7	5.75	5.97	5.97	6.26

[e] 1.2-Diphenylglykoldiester



t[°C]	t_R' [min]					
	OR = OPFP			OR = OAc		
	R.S.	S.S	R.R	R.S.	S.S[a]	R.R[a]
120	7.47	9.31	9.91			
125	5.77	7.17	7.60			
130	4.42	5.48	5.79			
135	3.60	4.46	4.70			
140	2.88	3.57	3.74			
145	2.36	2.92	3.06			
150	1.90	2.34	2.44	13.06	14.63	15.09
155	1.59	1.95	2.02	10.63	11.82	12.16
160	1.33	1.62	1.68	8.52	9.48	9.74
165				6.88	7.66	7.88
170				5.73	6.34	6.50
175				4.73	5.22	5.35
180				3.92	4.32	4.42
185				3.23	3.54	3.62

5.4.4.2. Nettoretentionszeiten t_R' an SE 30

Als Vergleich zu "Chirasil-Val" wurden auch Messungen an dem Polydimethylsiloxan SE 30 durchgeführt, um den Einfluß des Polymerteils von "Chirasil-Val" zu untersuchen. Da eine sehr ähnlich gebaute Glaskapillare (20m x 0.3mm) mit vergleichbarer Desaktivierung gewählt wurde, sollte sich der Einfluß der Kapillarenwand auf ΔH bei der Differenzbildung nahezu aufheben.

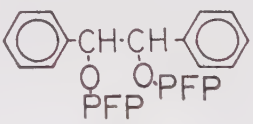
Die folgenden Meßreihen [f] wurden unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt; die Indizierung bezieht sich auf Coinjektionen.

Tab. 4: Temperaturabhängigkeit von t_R' an SE 30

[f_1] 2.2'-Diperfluorpropionamido-1.1'-binaphthyl (39f)

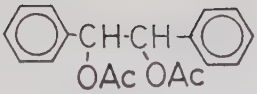
t[°C]	t_R' [min]
200	18.68
210	12.32
220	8.24
230	5.64
240	4.16

[f_2] 1.2-Diphenylglykoldiperfluorpropionate



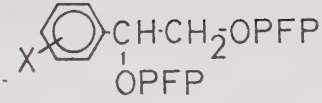
t[°C]	t_R' [min]	
	R.S	S.S+R.R
120	14.58	17.50
130	9.26	11.04
140	6.42	7.59
150	4.06	4.76
160	2.89	3.37

[f_3] 1.2-Diphenylglykoldiacetate



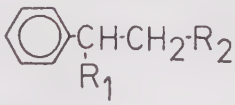
t[°C]	t_R' [min]	
	R.S	S.S+R.R
140	33.20	34.65
150	21.83	22.74
160	14.19	14.76
170	9.67	10.03
180	6.75	7.00

[f_4] Arylglykoldiperfluorpropionate



t[°C]	t_R' [min]						
	x=H	p-F	p-Cl	o-Br	m-Br	p-Br	p-J
120	1.75	1.77	4.48	5.36	6.72	7.32	12.65
130	1.30	1.29	3.16	3.67	4.53	4.91	8.38
140	0.98	0.94	2.23	2.55	3.09	3.34	5.55
150	0.71	0.69_5	1.62	1.76	2.11	2.27	3.69
160	0.55	0.54	1.24	1.33	1.56	1.67	2.66

[f_5] Phenylethylperfluorpropionamide



t[°C]	t_R' [min]		
	R_1=NHPFP	R_1=OPFP	R_1=NHPFP
	R_2=H	R_2=NHPFP	R_2=OPFP
120	2.01	9.85	12.07
130	1.38	6.04	7.26
140	1.05	4.28	5.08
150	0.79	2.95	3.46
160	0.60	2.10	2.42

5.4.5. Auswertung

5.4.1. ΔH-Werte

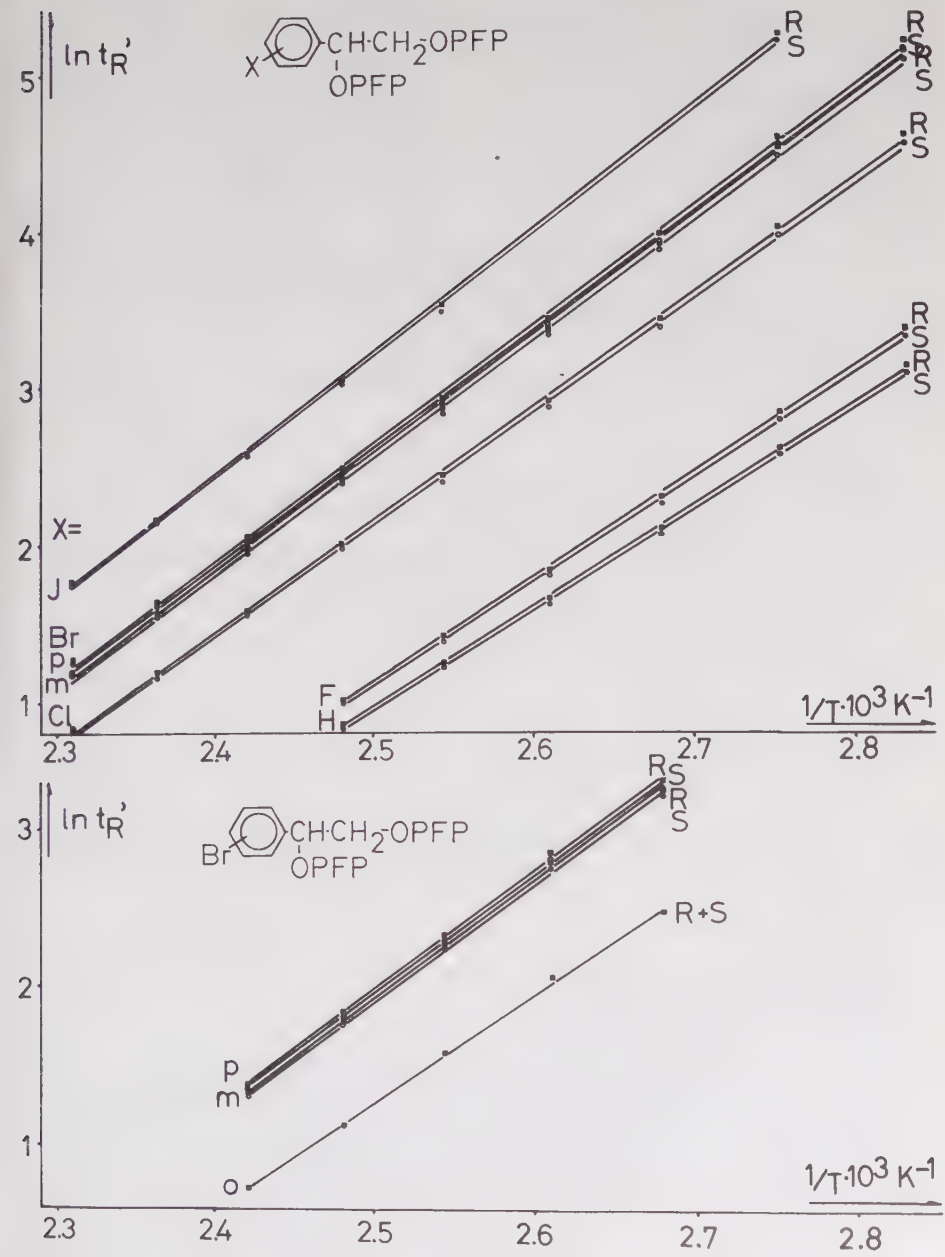
Die Regressionsanalyse der t_R'-Werte nach der Formel:

$$[24] \quad \ln t_R' = + \frac{\delta(\ln t_R')}{\delta(1/T)} \cdot \frac{1}{T} - \text{const}$$

wurde mithilfe eines Computerprogramms[233] nach der Methode[234] von Deming durchgeführt. Statt Meßpunkten werden gewichtete Fehlerrechtecke verwendet, wobei als Standardabweichung der Temperaturmessung $\pm 1^{\circ}$, der Zeitmessung ± 0.01 min eingesetzt wurden ($s = \pm 0.02$ min ergab keinen signifikanten Unterschied). Infolge der Temperaturabhängigkeit der ΔH-Werte gilt die erhaltene Steigung am genauesten für die mittlere Meßtemperatur. Die erhaltenen Ausgleichsgeraden sind exemplarisch in Abb.17 bis 18 dargestellt; numerische Werte sind im Anhang aufgelistet.

Abb.17a zeigt die Aufspaltung einiger Arylglykoldiperfluorpropionate bei verschiedenen Meßbedingungen (oberes und unteres Diagramm wurden mit unterschiedlichen Säulen und Strömungsgeschwindigkeiten erhalten). Die entsprechenden Steigungen für identische Substrate, die zur Bestimmung von ΔH dienen, bleiben gleich, während die Achsenabschnitte von den Betriebsparametern abhängen und daher nicht zur Berechnung von ΔS herangezogen werden können. Die Differenz der Achsenabschnitte zweier Substrate (für $1/T \rightarrow 0$) ist jedoch ebenfalls konstant, nämlich $\Delta(\Delta S)/R$ der betrachteten Spezies; bei einer beliebigen Temperatur läßt sich aus dem Diagramm auch das entsprechende $\Delta(\Delta G)$ berechnen.

Abb.17a: Ausgleichsgeraden zur Ermittlung von $\Delta H_{Chirasil}$ für die Meßreihen der Tab.3, [b] (unten) und [c] (oben).



Für den vertikalen Abstand zwischen den Geraden der Antipoden gilt:

[25] $lnt_{R(R)}' - lnt_{R(S)}' = ln\alpha$

Die auf diesem Weg erhaltenen $\Delta\Delta H$ und $\Delta\Delta S$-Werte sind aber weniger genau, als bei der Berechnung über die einzelnen α-Werte, da bei relativen Retentionszeiten einige Fehler kompensiert werden.

In Abb.17a ist die Abnahme der Enantiomerenaufspaltung bei zunehmender Temperatur (von rechts nach links) direkt dem Diagramm zu entnehmen.
Abb.17a (unten) zeigt die gute Übereinstimmung in der relativen Lage der para- und meta-Bromderivate mit dem oberen Diagramm, sowie die relativ geringere Wechselwirkung des – unaufgespaltenen – ortho-Bromderivats mit der stationären Phase. Das kleinere $-\Delta H$ drückt sich in einer geringeren Steigung aus; der vertikale Abstand zu den meta- und para-Derivaten ist bei einer bestimmten Temperatur ein direktes Maß für das geringere $-\Delta G$.

Abb.17b vergleicht die verschiedenen 1.2-Diphenylglykolderivate der Tab.3, Meßreihe [e]. Da sich die Antipoden des Diacetats im Vergleich zum Diperfluorpropionat als Folge des geringeren H in den Steigungen weniger unterscheiden, werden sie oberhalb von etwa 180°C (bzw. $1/T = 2.21 \cdot 10^{-3} K^{-1}$) besser getrennt, bei tieferen Temperaturen dagegen das Diperfluorpropionat. Die dessen Antipoden entsprechenden Geraden schneiden sich bei linearer Extrapolation im Punkt T_s. Oberhalb von 225°C vertauscht sich die Reihenfolge der Enantiomeren !
Dieses Phänomen wurde bis jetzt für die gaschromatographische Enantiomerentrennung weder gemessen noch vorhergesagt. Leider

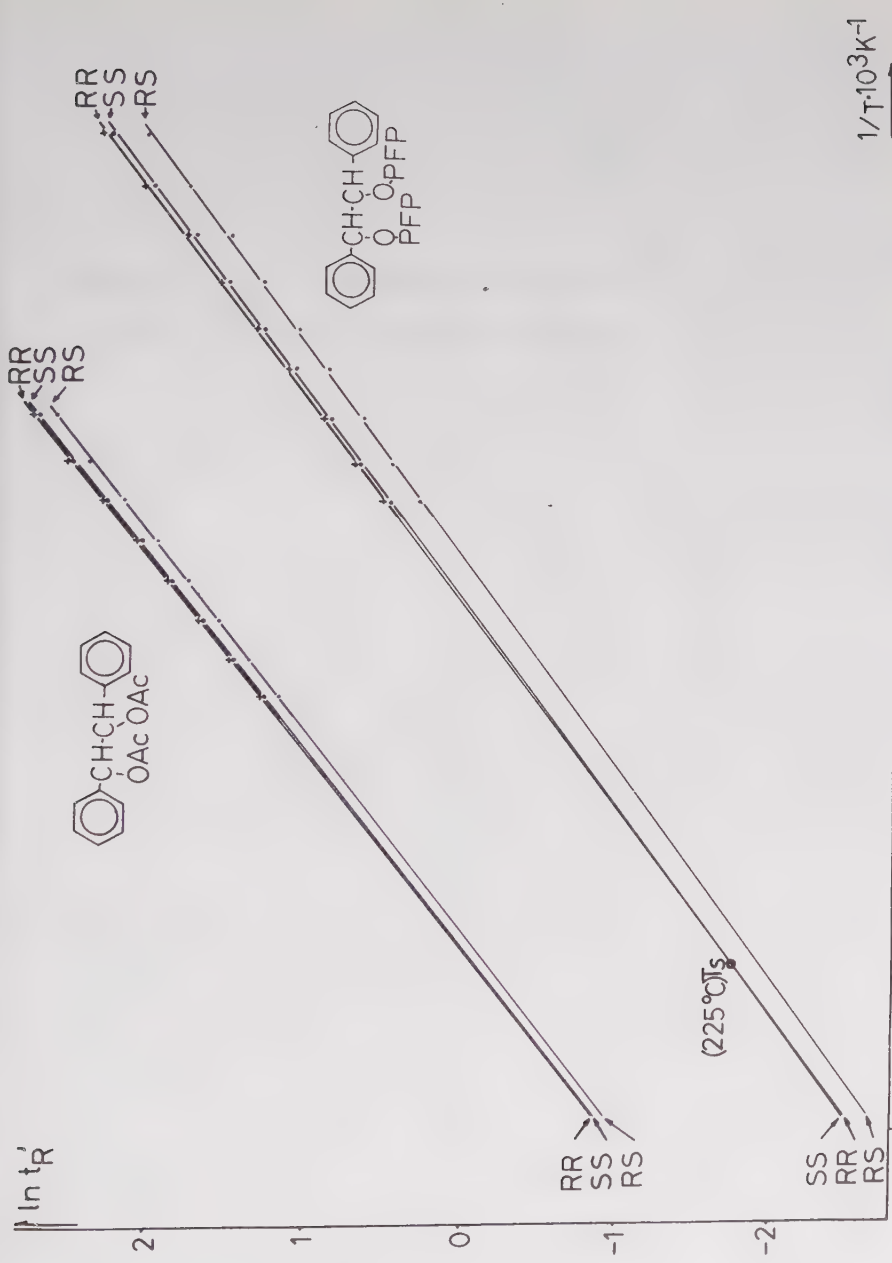


Abb.17b: Ausgleichsgeraden zur Ermittlung von $\Delta H_{Chirasil}$ für Tab.3, Meßreihe [e].

konnte im Rahmen dieser Arbeit kein Substrat mit genügend tiefem T_s bzw. ausreichend geringer Flüchtigkeit gefunden werden, um den Schnittpunkt experimentell zu verifizieren. Eventuell könnte dies bei 2-Hydroxy-1-aminoarylethanperfluorpropionaten gelingen.

Die physikalische Ursache für den Schnittpunkt liegt im gegenläufigen Effekt von Entropie und Enthalpie auf die freie Enthalpie gemäß:

$$[26] \quad \Delta\Delta G = \Delta\Delta H - \Delta\Delta S \cdot T$$

für $\Delta\Delta G = 0$ gilt:

$$[27] \quad T_s = \frac{\Delta\Delta H}{\Delta\Delta S}$$

Da in allen hier untersuchten Fällen $\Delta\Delta H$ und $\Delta\Delta S$ das gleiche Vorzeichen haben, befindet sich T_s im physikalisch sinnvollen Bereich positiver absoluter Temperaturen. Das Enantiomer mit der passenderen Struktur bildet den geordneteren Komplex, der daher eine ungünstigere Bildungsentropie hat, was sich vor allem bei höheren Temperaturen auswirkt.

Eine temperaturabhängige Umkehrung der Reihenfolge der Enantiomeren in der Flüssigkeitschromatographie [235] bestätigt diese Überlegungen, und das Reaktivitäts-Selektivitäts-Prinzip von Giese[236] bildet ebenfalls eine interessante Analogie: Die dort definierte isoselektive Temperatur ist gleichbedeutend mit T_s in Abb.17b.

Der Einfluß des Polydimethylsiloxans auf das chromatographische Verhalten wurde an SE 30 studiert (siehe Abb.18, die Stickstoffsubstrate der Tab.4, Meßreihe [f_3], wurden zugunsten

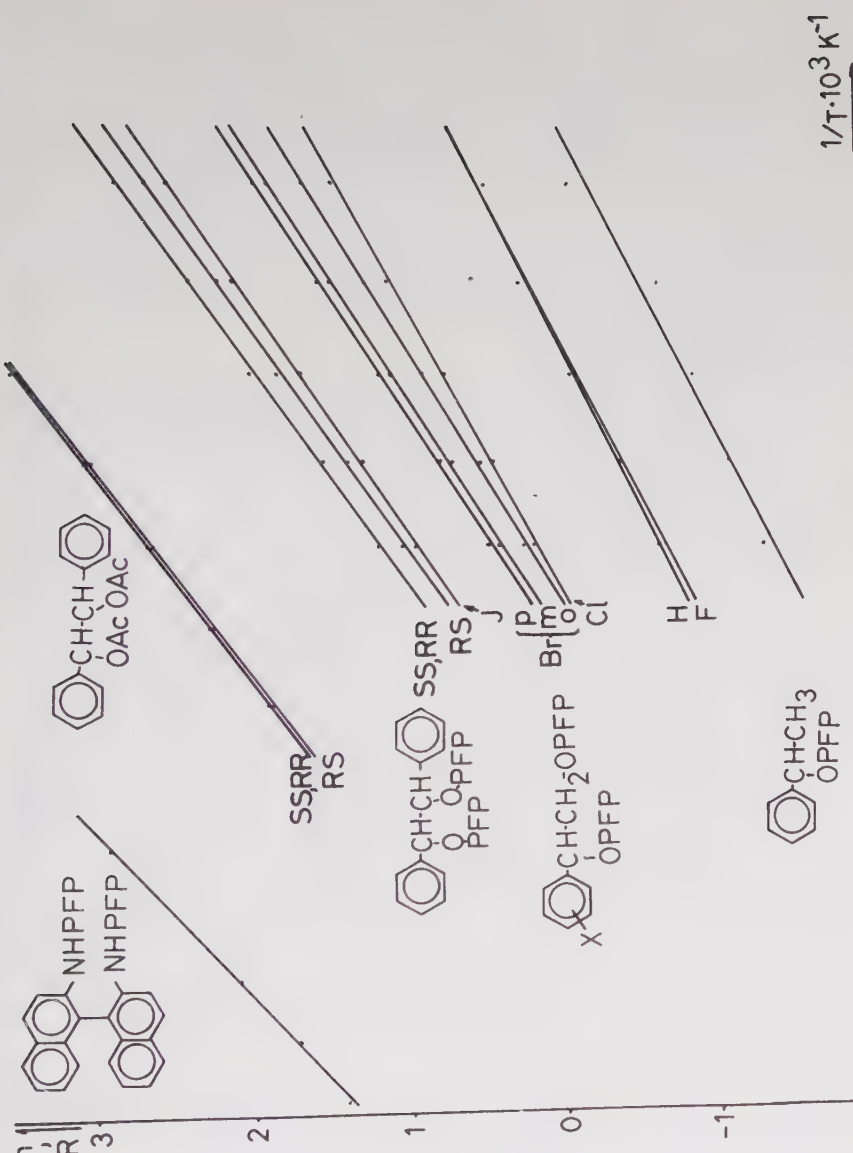


Abb.18: Ausgleichsgeraden zur Ermittlung von $H_{SE\ 30}$ für Tab.4, Meßreihen [f_1] bis [f_4].

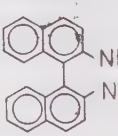
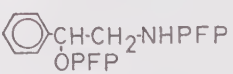
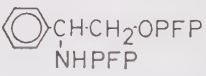
der Übersichtlichkeit weggelassen, und auch die Meßpunkte für para-Fluorphenylglykoldiperfluorpropionat wurden nicht eingetragen). Um möglichst vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurden die meisten Derivate im selben Temperaturbereich vermessen. Retentionszeiten unterhalb einer Minute ($\ln t_R' < 0$) waren jedoch relativ ungenau, und der ΔH-Wert für 1-Phenylethanolperfluorpropionat wurde daher nicht in die Auswertung aufgenommen.

In Tab.5 werden die $\Delta H_{Chirasil}$-Werte mit $\Delta H_{SE\ 30}$ verglichen. Hierzu werden die Mittelwerte der Antipoden verwendet; für die Differenz ergibt sich:

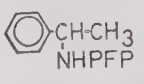
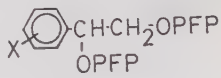
$$[28] \quad -\Delta H' = \frac{-[\Delta H_{(R)} + \Delta H_{(S)}]_{Chirasil}}{2} + \Delta H_{SE\ 30}$$

Die Berechnung der ΔH-Werte erfolgte nach [20] (siehe S.71).

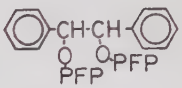
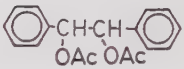
Tab.5: Vergleich der bezüglich der beiden Antipoden gemittelten ΔH-Werte auf "Chirasil-Val" mit ΔH auf SE 30:

$-\Delta H_{Chirasil}$ [kcal/Mol]	$-\Delta H_{SE\ 30}$ [kcal/Mol]	$-\Delta H'$ [kcal/Mol]	Substrat
(1) 22.53 ± 0.16 (2) 22.75 ± 0.15	18.67 ± 0.39	3.97 ± 0.41	
(S) 17.68 ± 0.11 (R) 17.76 ± 0.10	13.31 ± 0.36	4.41 ± 0.36	
(S) 18.45 ± 0.13 (R) 18.76 ± 0.14	13.80 ± 0.36	4.80 ± 0.37	

Tab.5: (Fortsetzung)

$-\Delta H_{Chirasil}$ [kcal/Mol]	$-\Delta H_{SE\ 30}$ [kcal/Mol]	$-\Delta H'$ [kcal/Mol]	Substrat
(S) 13.68 ± 0.10 (R) 13.81 ± 0.10	10.52 ± 0.25	3.23 ± 0.26	
(S) 12.95 ± 0.16 (R) 13.04 ± 0.15	10.33 ± 0.19	2.66 ± 0.22	 X = H
(S) 12.95 ± 0.16 (R) 13.04 ± 0.15	10.59 ± 0.13	2.90 ± 0.17	p-F
(S) 14.39 ± 0.15 (R) 14.49 ± 0.15	11.39 ± 0.18	3.05 ± 0.21	p-Cl
(R,S) 14.00 ± 0.27	12.36 ± 0.22	1.64 ± 0.35	o-Br
[b] (S) 15.19 ± 0.26 (R) 15.29 ± 0.27	12.91 ± 0.19	2.19 ± 0.22	m-Br
[c] (S) 15.04 ± 0.16 (R) 15.15 ± 0.16	12.91 ± 0.19	2.33 ± 0.27	m-Br
[b] (S) 15.24 ± 0.27 (R) 15.35 ± 0.28	13.05 ± 0.19	2.06 ± 0.22	p-Br
[c] (S) 15.01 ± 0.16 (R) 15.12 ± 0.16	13.05 ± 0.19	2.24 ± 0.27	p-Br
(S) 15.62 ± 0.23 (R) 15.72 ± 0.23	13.77 ± 0.20	1.90 ± 0.25	p-J

Tab.5: (Fortsetzung)

$-\Delta H_{Chirasil}$ [kcal/Mol]	$-\Delta H_{SE\ 30}$ [kcal/Mol]	$-\Delta H'$ [kcal/Mol]	Substrat
(R.S) 14.95 ± 0.20	14.20 ± 0.32	0.76 ± 0.37	
(S.S) 14.67 ± 0.18	14.45 ± 0.32	0.79 ± 0.34	
(R.R) 15.35 ± 0.15			
(R.S) 15.78 ± 0.10	15.33 ± 0.13	0.46 ± 0.16	
(S.S) 15.99 ± 0.08	15.39 ± 0.13	0.65 ± 0.14	
(R.R) 16.08 ± 0.08			

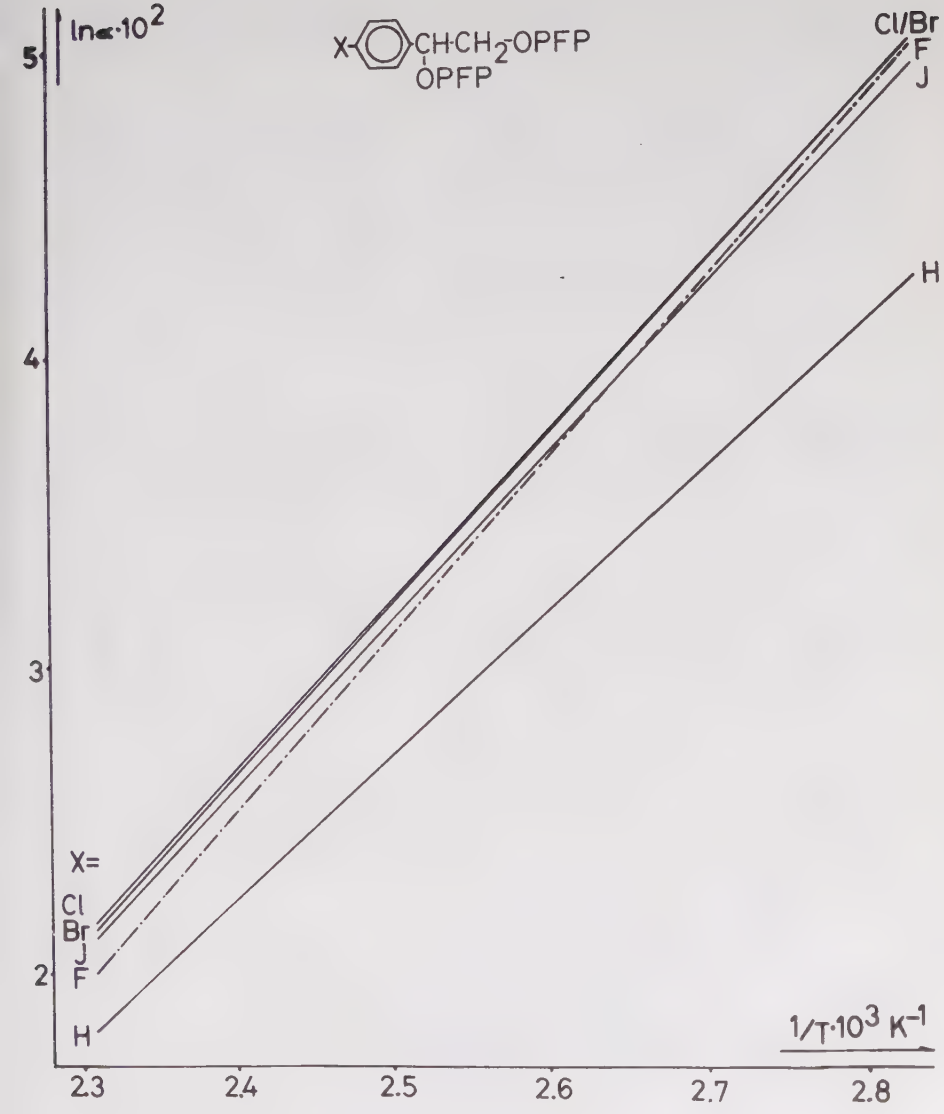
5.4.5.2. ΔΔG-, ΔΔH- und ΔΔS-Werte der Enantiomeren

Die Regressionsanalyse der α-Werte wurde nach der Formel:

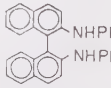
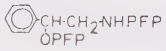
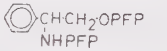
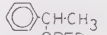
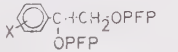
$$[29] \quad \ln\alpha = + \frac{\delta(\ln\alpha)}{\delta(1/T)} \cdot \frac{1}{T} - \text{const}$$

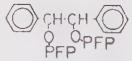
mithilfe der Methode von Deming[234] durchgeführt. Eine Auflistung der Steigungen und Achsenabschnitte sowie der eingesetzten α-Werte befindet sich im Anhang. Abb.19 zeigt die Geraden der para-Halogenphenylglykoldiperfluorpropionate (vgl. Tab.3, Meßreihe [c]). Während die Geraden für Cl, Br und J eine erstaunliche Übereinstimmung zeigen, ist die Gerade für F etwas steiler (größeres $-\Delta\Delta H$) und die Gerade für das unsubstituierte Derivat (X = H) etwas flacher (kleineres $-\Delta\Delta H$), und die α-Werte sind hier kleiner (geringeres $-\Delta\Delta G$).

Abb.19: Ausgleichsgeraden zur Ermittlung der thermodynamischen Parameter von Tab.6 mit den aus Tab.3,[c] erhaltenen α-Werten.



Tab.6: Thermodynamische Parameter und Trennfaktoren von Enantiomeren an "Chirasil-Val".

Substanz	$-\Delta\Delta H$ [cal/Mol]	$-\Delta\Delta S$ [cal/Grad·Mol]	$-\Delta\Delta G_{298}$ [cal/Mol] [a]	$\alpha_{berechnet}$ für t[°C] 25	100 [b]	150	200	T_s[°C] [c] für α=0
	214.0±14.1	0.351±0.031	109.3±5.0	1.203	1.119±0.0006	1.081	1.053	335±14
	83.6± 1.8	0.118±0.005	48.5±0.6	1.085	1.055±0.0004	1.041	1.030	437±14
	305.6± 5.5	0.613±0.014	122.7±1.6	1.230	1.109±0.0012	1.056	1.017	225± 4
	130.4± 4.6	0.244±0.012	57.6±1.6	1.102	1.054±0.0010	1.033	1.016	260±10
	keine Aufspaltung							
 X = H	91.7± 6.3	0.176±0.017	39.3±1.7	1.069	1.036±0.0010	1.021	1.009	248±18
p-F	113.6± 5.4	0.223±0.014	47.1±1.5	1.083	1.042±0.0009	1.023	1.009	236±11
p-Cl	106.5± 3.7	0.204±0.009	45.6±1.3	1.080	1.042±0.0010	1.024	1.011	248±10
o-Br	keine Aufspaltung							
[b] m-Br	97.6± 6.6	0.182±0.017	43.3±1.9	1.076	1.041±0.0007	1.025	1.012	263±16
[c] m-Br	109.7± 2.5	0.210±0.006	46.9±0.9	1.082	1.043±0.0007	1.025	1.011	248± 6

[b] p-Br	108.7± 8.8	0.212±0.022	45.5±2.4	1.080	1.041±0.0010	1.023	1.009	238±16
[c] p-Br	106.1± 2.1	0.202±0.005	45.8±0.7	1.080	1.042±0.0006	1.025	1.011	251± 6
p-J	105.9± 3.1	0.202±0.008	45.6±1.0	1.080	1.042±0.0006	1.024	1.011	250± 7
	231.5±14.1	0.465±0.034	92.9±4.5	1.170	1.081±0.0018	1.042	1.012	225± 9
	90.4±10.7	0.153±0.024	44.8±3.7	1.078	1.046±0.0010	1.031	1.019	318±30

[a] berechnet nach: $\Delta\Delta G_{298} = \Delta\Delta H - 298.16^{\circ} \cdot \Delta\Delta S \quad [\frac{cal}{Mol}]$ (bezieht sich auf 25°C).

[b] mittlerer Fehler der Einzelmessung bei der mittleren Meßtemperatur, siehe Anhang.

[c] berechnet nach: $T_s = \Delta\Delta H / \Delta\Delta S$ [27],

Fehlerrechnung siehe Anhang.

Mit Gleichung [7] bis [9] (siehe S.51) erhält man die Differenzen $\Delta\Delta G$, $\Delta\Delta H$ und $\Delta\Delta S$ der thermodynamischen Parameter entsprechender Enantiomerenpaare, die in Tab.6 aufgeführt sind. Zur Vereinheitlichung wurden die α-Werte mithilfe der Ausgleichsgeraden interpoliert bzw.extrapoliert. Die interpolierten Werte sind in guter Übereinstimmung mit den Meßwerten (siehe Anhang).

Die Überkreuzungspunkte T_s, bei denen sich die Reihenfolge der Enantiomeren umkehrt und $\Delta\Delta G = 0$ ist, wurden nach Gleichung [27] berechnet (siehe Tab.6, der in Abb.17b als Schnittpunkt der Enantiomeren des Isohydrobenzoindiperfluorpropionats eingezeichnete Punkt T_s erscheint in Abb.20 als Nullstelle von $\ln\alpha$). Ihre weitgehende Übereinstimmung, vor allem innerhalb einer Substanzklasse, zeigt einen interessanten Zusammenhang zwischen $\Delta\Delta H$ und $\Delta\Delta S$; näherungsweise gilt:

[30] $\Delta\Delta S \propto \Delta\Delta H$

Je besser einer der Antipoden im Vergleich zum anderen "paßt", desto größer ist einerseits die Differenz der Wechselwirkungsenthalpien als Folge der günstigeren Bindungssituation, desto größer ist andererseits die Differenz der Wechselwirkungsentropien, die sich aufgrund der geordneteren Assoziatstruktur für das passende Enantiomer ungünstig auf die Trennfaktoren auswirkt.

Die Aussage, daß ein Substrat A generell besser getrennt wird, als ein Substrat B, ist streng genommen nicht erlaubt, denn es gibt stets eine andere Temperatur, bei der B besser

getrennt wird. In der Praxis ist man jedoch auf ein bestimmtes Temperaturintervall limitiert, für das dann eine allgemeine Aussage in vielen Fällen möglich ist. Überschneidungen der Trennfaktoren verschiedener Substrate sind aber auch im vorliegenden Meßbereich von 80°C bis 200°C häufig anzutreffen (siehe Abb.20).Zur Diskussion des chiralen Erkennens ist es daher sinnvoller, $\Delta\Delta H$ und $\Delta\Delta S$ statt $\Delta\Delta G$ zu betrachten.

Bei verschiedenen Substanzklassen mit stark unterschiedlicher Gesamtwechselwirkung, z.B. bei den unteren drei Substraten der Abb.20,kann auch folgende Situation eintreten: Besteht beim Substrat A (Phenylglykoldiperfluorpropionat) ein besseres chirales Erkennen des bevorzugten Antipoden durch die stationäre Phase, als beim Substrat B (PFP-Derivat von 2-Hydroxy-2-phenylethylamin), wird aber als Folge davon nur eine geringfügig größere Enthalpiedifferenz $-\Delta\Delta H$ erzielt, so wirkt sich im verfügbaren Meßbereich die größere Entropiedifferenz $-\Delta\Delta S$ des Substrats A ungünstiger auf $-\Delta\Delta G$ aus, und Substrat A wird schlechter getrennt als Substrat B.

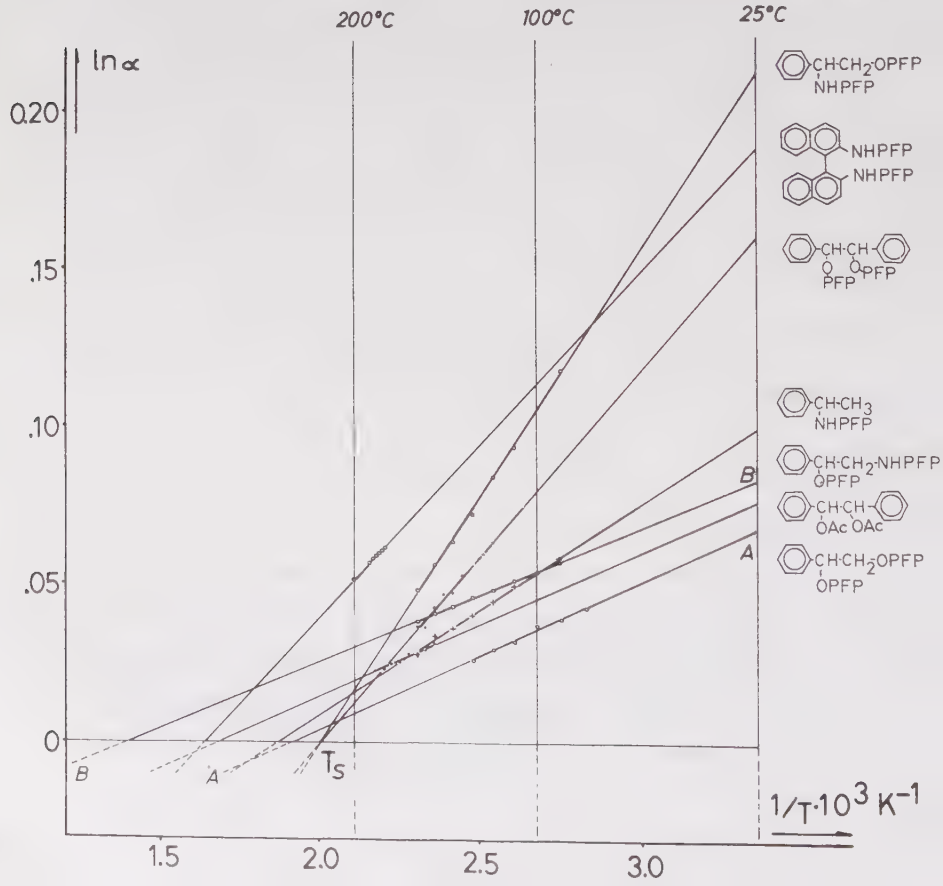
Mit: [31] $-\Delta\Delta H_A + \Delta\Delta H_B < T\cdot(-\Delta\Delta S_A + \Delta\Delta S_B)$

folgt: [32] $-\Delta\Delta G_A < -\Delta\Delta G_B$

Bei Extrapolation gegen $1/T = 0$ (von rechts nach links) weist A einen um 49% größeren Betrag des (negativen) Achsenabschnitts auf ($\Delta\Delta S_A = 1.49\cdot\Delta\Delta S_B$, siehe Tab.6), die Steigung für A ist jedoch nur um 10% größer ($\Delta\Delta H_A = 1.10\Delta\Delta H_B$, siehe Tab.6). Eine mögliche Ursache ist hier die insgesamt günstigere Bindungssituation bei B, die sich auch in einem

größeren $-\Delta H' = -\Delta H_{Chirasil} + \Delta H_{SE\ 30}$ ausdrückt, nämlich 4.41 kcal/Mol für B und 2.66 kcal/Mol für A, siehe Tab.5). Erst unterhalb von -133°C würde der Einfluß der Entropie so weit zurückgedrängt, daß das Substrat A mit dem größeren Unterschied im "Fitting" der Antipoden mit der optisch aktiven stationären Phase tatsächlich die höheren Trennfaktoren aufweisen würde.

Abb.20: Temperaturabhängigkeit der Trennfaktoren verschiedener Substanzklassen.



Ein kleines Gedankenspiel zeigt, daß A besser getrennt würde als B, wenn man bei so hohen Temperaturen arbeiten könnte, daß sich die Reihenfolge der Enantiomeren umkehrt (siehe Abb.20, gestrichelter Bereich); die bessere Trennung von A würde - bei unterschiedlichen Vorzeichen für $\ln\alpha$ - sogar bereits oberhalb von $323^{\circ}C$ ($1/T \lesssim 1.68 \cdot 10^{-3} K^{-1}$) erfolgen.

Generell wird das Substrat A mit dem größeren Unterschied im "Fitting" mit der stationären Phase immer dann schlechter getrennt, wenn der Entropieeinfluß überwiegt (siehe [31]), aber dann besser getrennt, wenn der Enthalpie die größere Bedeutung zukommt:

$$[33] \quad -\Delta\Delta H_A + \Delta\Delta H_B > T \cdot (-\Delta\Delta S_A + \Delta\Delta S_B)$$

Diese Beispiele zeigen die Notwendigkeit einer gründlichen Analyse der thermodynamischen Daten zum Verständnis des chiralen Erkennens. Aus dem komplizierten Wechselspiel von Enthalpie, Entropie und Temperatur wird verständlich, warum das Auffinden höherer Enantioselektivitäten auf vielen Gebieten , von der chromatographischen Enantiomerentrennung in ihren verschiedenen Formen bis hin zur Asymmetrischen Synthese, so stark vom Zufall bestimmt wird!

5.5. Modellbetrachtungen

5.5.1. Einführung

Die Bedeutung einer Dreipunktwechselwirkung für das chirale Erkennen wurde von verschiedenen Autoren betont[184,203]. Dieses Modell beruht auf folgender Vorstellung:

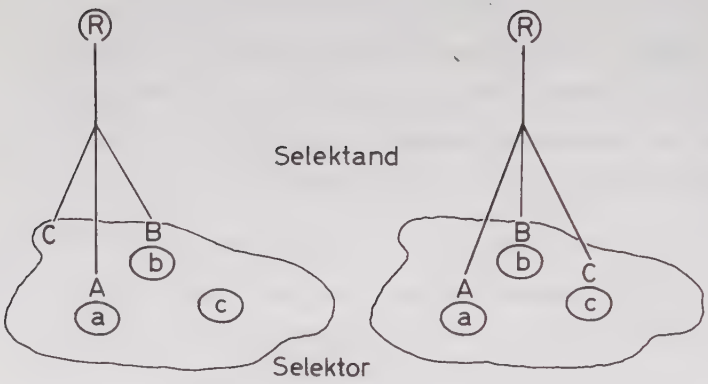


Abb.21: Modell der Dreipunktwechselwirkung.

Um die Chiralität der Wechselwirkungsebene eines nur von einer Seite her zugänglichen Selektors festzulegen, genügen drei unterscheidbare Punkte (a, b, c; zweidimensionale Chiralität), die mit drei Punkten (A, B, C) eines passend gebauten Selektanden in Wechselwirkung treten (siehe Abb.21, rechts). Der Antipode des Selektanden soll dagegen nur zu einer zweifachen Wechselwirkung mit dem Selektor befähigt sein (siehe Abb.21, links).

Die Enantiomerendifferenzierung erfolgt jedoch nicht nur durch Anziehungskräfte, wie z.B. Wasserstoffbrückenbindung, koordinative Bindung, Charge-Transfer-Wechselwirkung und Kräfte zwischen Dipolen bzw. induzierten Dipolen, sondern auch durch Abstoßungskräfte, z.B. durch sterische Hinderung (Van der Waals-Kontakt). Da bestimmte Konformationen von Selektor und Selektand nicht betrachtet werden, und die

vielfältigen Wechselwirkungen im Einzelfall nicht leicht zu definieren sind, ist das Modell der Dreipunktwechselwirkung zum tieferen Verständnis der Diastereomorphie[237] bei der chromatographischen Enantiomerentrennung (im Gegensatz zur Diastereotopie[237] bei bestimmten Substrat-Enzymkomplexen[238], siehe unten) nur von beschränktem Nutzen.

In Analogie zu Cram'schen Modellen[187] erklärten Gil-Av et al.[239] die Elutionsreihenfolge von Amiden (40) und Aminosäurederivaten (41) an Ureidphasen (siehe Abb.22):

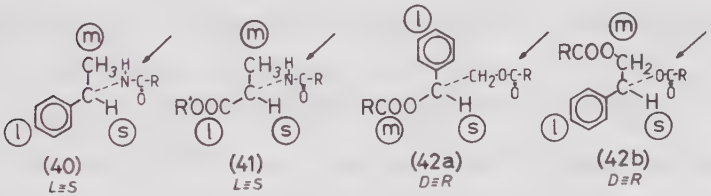


Abb.22: Zur Elution von (40) und (41) an Ureidphasen

Der Antipode wird stärker retardiert, bei dem der Raumbedarf der Substituenten am Asymmetriezentrum im Uhrzeigersinn abnimmt (l > m > s).
Diese Regel läßt sich jedoch auf Phenylglykoldiester nicht anwenden, da beim Angriff der stationären Phase an die leichter zugängliche primäre Estergruppe die Substituenten im Gegenuhrzeigersinn stehen (42a), im Fall der sekundären Estergruppe aber im Uhrzeigersinn (42b); tatsächlich sind beide Estergruppen für die Enantiomerenaufspaltung nötig.

Während hier also, wie auch bei den Kronenethersystemen von Cram[187], die Reihenfolge der Enantiomeren von sterischen Einflüssen abhängt, werden an "Chirasil-Val"[29] und vergleichbaren Peptidphasen[239] stets die D- vor den L-Antipoden eluiert, wenn man sich auf Stickstoffsubstrate beschränkt (siehe Abb. 47,S.157). Nach neueren Vorstellungen erfolgt ein bevorzugter Einbau der L-Antipoden in β-Bezirke der aus L-Aminosäuren aufgebauten Peptidphasen unter Beteiligung der Substratamidgruppen[29,50]. Auch dieser Mechanismus läßt sich also nicht auf die Diester anwenden, und ein Vergleich der Chiralitäten anhand der D,L- oder der R,S-Nomenklatur ist nicht möglich, da diese Definitionen zu formal sind.

5.5.2. "Black-Box"-Verfahren: Substrat-Seite

Mechanismen sind nicht streng beweisbar, sondern können nur dadurch wahrscheinlich gemacht werden, daß alternative Möglichkeiten ausgeschlossen werden. Ein Fortschritt erfolgt aber nur auf dem konstruktiven Weg, indem ein gemeinsames Prinzip eingeführt wird, das alle beobachteten Befunde - nicht nur hinsichtlich der Konfiguration, sondern auch der bevorzugten Konformation - der untersuchten Estersubstrate zu deuten vermag (siehe Abb.23):

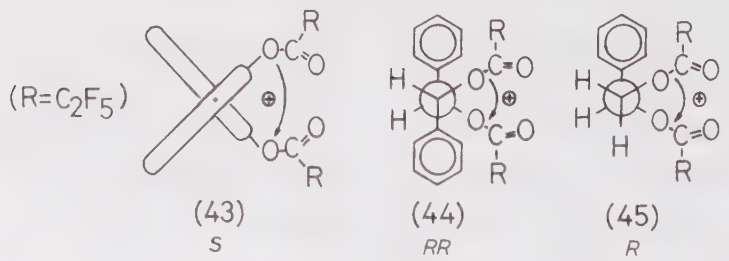


Abb.23: Zur Elution von Diestern an "Chirasil-Val"

Ausgangspunkt der Überlegungen ist das konformativ festgelegte 2.2'-Binaphthyldiperfluorpropionat (43). Der an "Chirasil-Val" (alle Aussagen beziehen sich im Folgenden auf L-Valin) stärker retardierte S-Antipode beschreibt mit den beiden Estergruppen eine Rechtsschraube. Der eingeschlossene Diederwinkel trägt definitionsgemäß ein positives Vorzeichen[240] (nach Prelog[210] wird hier die Bezeichnung "P-Chiralität", bei negativem Vorzeichen "M-Chiralität der Helix" verwendet). Die angezeichnete Absolutkonfiguration beruht auf der röntgenographischen Zuordnung[241] des S-(-)-2.2'-Binaphthols[221].

Das stärker retardierte R-Enantiomer des Phenylglykolderivats (45) ist konfigurativ durch die röntgenographische Bestimmung der R-(-)-Mandelsäure zugeordnet[242]. Die R.R-Konfiguration des stärker retardierten Isohydrobenzoinderivats (44) ist durch Korrelation mit R.R-threo-1.2-Diphenylaminoethanol [D-(+)-Isodiphenyloxyethylamin][208,243] und mit 1S.2R-erythro-1.2-Diphenylaminoethanol [D-(-)-Diphenyloxyethylamin][243,244] abgesichert.Es ergibt sich auch hier ein positiver Diederwinkel (siehe Abb.23), wenn man die Phenylgruppen in eine anticoplanare Position bringt. Diese bevorzugte Konformation wurde auch für das freie Isohydrobenzoin aus dessen Reaktionsverhalten gegen Aceton[245] und aus dem Adsorptionsverhalten an Aktivkohle abgeleitet[246].

Da die Hydrobenzoinverbindung (R.S ≡ meso) ebenfalls eine anticoplanare Einstellung der Phenylgruppen bevorzugt, weisen die beiden Estergruppen hier in entgegengesetzte Richtungen, was die Wechselwirkung mit einer stationären Phase (die in

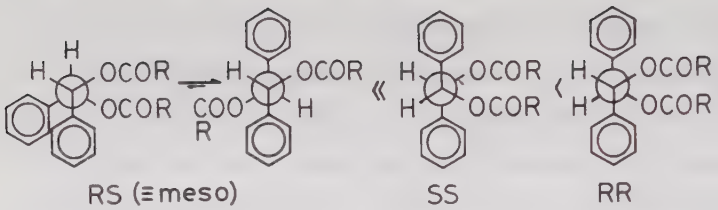


Abb.24: Zur Wechselwirkung von 1.2-Diphenylglykolderivaten mit "Chirasil-Val"

Abb.24 jeweils von der rechten Seite her angreifen soll) verringert. Daher eluiert die meso-Verbindung sowohl bei den Diperfluorpropionaten, als auch bei den Diacetaten vor den Isohydrobenzoinderivaten S.S und R.R (vgl.Abb.17b,S.83). Die Ausrichtung der Estergruppen nach einer Seite hin führt bei R.S zu der energetisch ungünstigen syn-clinalen[247]Einstellung der Phenylgruppen.

Eine Unterscheidung der Antipoden S.S und R.R erfolgt aufgrund des negativen bzw. positiven Diederwinkels. Die C_2-Symmetrie dieser Konformationen (Drehen um eine horizontal in der Ebene der Abb.24 liegende C_2-Achse ändert nichts am Ergebnis) ist wohl mitverantwortlich für die relativ hohen $\Delta\Delta$H- und $\Delta\Delta$S-Werte. Im Vergleich zum Acetat bewirkt der größere Perfluorpropionatrest bedeutend größere $\Delta\Delta$H- und $\Delta\Delta$S-Werte bezügl. der Antipoden. Beim Vergleich der Diastereomeren ist der Unterschied weniger ausgeprägt. Das Perfluorpropionat sollte außerdem stärkere H-Acceptoreigenschaften

besitzen, was in einem etwas größeren $-\Delta H' = -\Delta H_{Chirasil} + \Delta H_{SE\ 30}$ zum Ausdruck kommt (siehe Tab.5,S.86), der Effekt ist jedoch inanbetracht der Meßfehler wenig signifikant. Die sterischen Einflüsse scheinen gegenüber den elektronischen zu überwiegen - eine systematische Variation[49] der Perfluoracylgruppe könnte hier zur Klärung beitragen.

Die verschiedenen Differenzen, die zugunsten der Fehlerkompensation direkt aus den Werten der Tab.3, Meßreihe[e] ermittelt wurden, sind im Anhang aufgelistet; eine graphische Darstellung zeigt Abb.25.

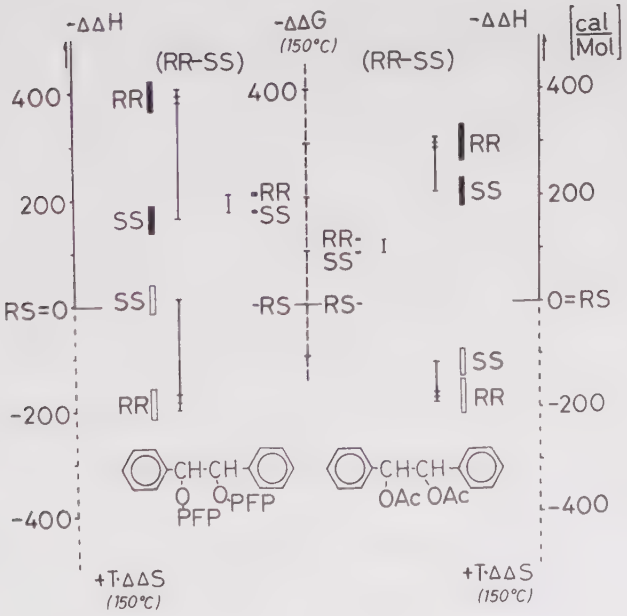


Abb.25: Vergleich der verschiedenen 1.2-Diphenylglykolderivate bei 150°C an "Chirasil-Val"

Die schwarzen Rechtecke entsprechen den Fehlerbalken der -ΔΔH-Werte von R.R bzw. S.S, die auf R.S bezogen wurden, die weißen Rechtecke den T·ΔΔS-Werten (bei 150°C), und die resultierenden -ΔΔG-Werte sind in der Mitte aufgetragen. Die entsprechenden Differenzen der Antipoden wurden zum Vergleich als Strecken eingetragen (die Fehlerbalken bei den Enantiomeren sind viel kleiner als bei den Diastereomeren!).

Deutlich sieht man die größere Auftrennung der Diastereomeren beim Diperfluorpropionat (die Antipoden werden gemittelt betrachtet). Ein Vergleich mit der Trennung der Diastereomeren an SE 30 (siehe Anhang) zeigt, daß das Diacetat an "Chirasil-Val" ein relativ zu großes -T·ΔΔS aufweist (147 cal/Mol bei 150°C, verglichen mit 86 cal/Mol für das Diperfluorpropionat an Chirasil-Val, 118 cal/Mol an SE 30; der Wert des Diacetats beträgt an SE 30 nur 29 cal/Mol). Eventuell ist das eine Folge von Konformationsänderungen bei der Wechselwirkung des Diacetats mit "Chirasil-Val", wie sie in Abb.24 diskutiert wurden.
Aufschlußreich ist auch ein Vergleich der Halogenphenylglykol-diperfluorpropionate in der graphischen Darstellung (siehe Abb.26). Das"spiegelbildähnliche"Verhalten von Enthalpie und Entropie weist auf eine Proportionalität nach Gleichung [30] (siehe S.92) hin. Das Phenylglykolderivat zeigt etwas kleinere Parameter aufgrund seiner geringeren Raumerfüllung. Beim p-Fluorderivat ist ein relativ hohes -ΔΔH zu beobachten, das auf eine zusätzliche schwache Wasserstoffbrücke des Fluors mit der stationären Phase hindeutet. Der ebenfalls erhöhte Beitrag von -T·ΔΔS kompensiert bei 100°C diesen Effekt vollständig,

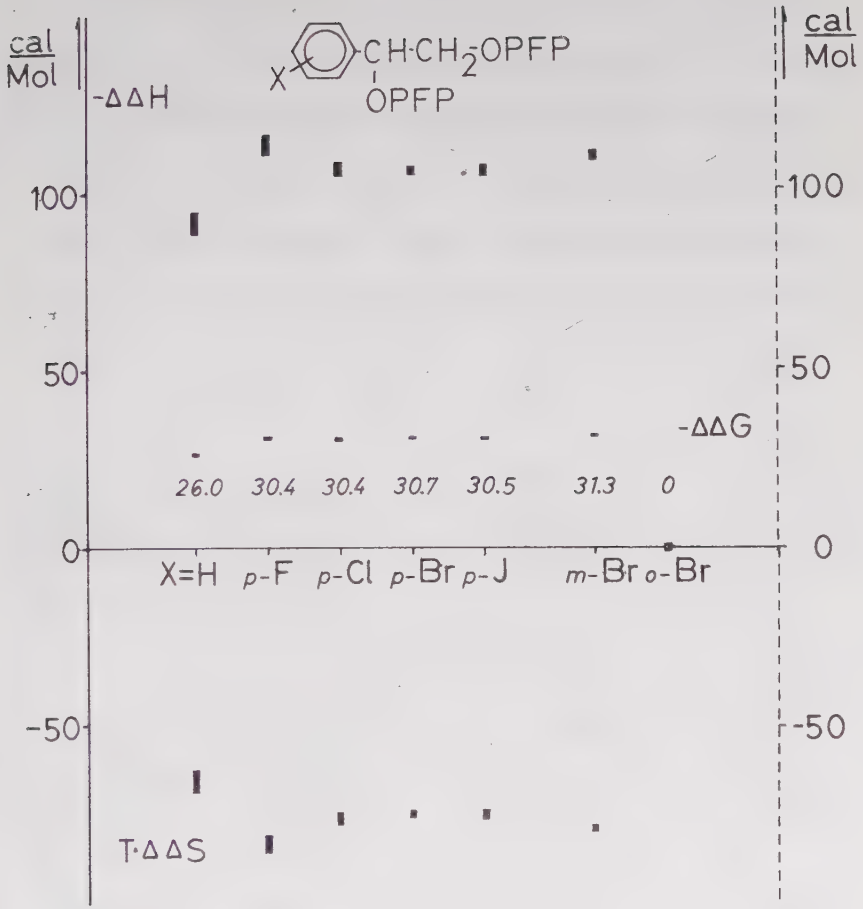


Abb.26: Vergleich der Arylglykoldiperfluorpropionate bei 100°C an "Chirasil-Val": thermodynamische Parameter der Enantiomerenaufspaltung.

so daß kein höheres $-\Delta\Delta G$ resultiert. Die p-Chlor-, p-Brom- und p-Jodderivate stimmen erstaunlich gut miteinander überein (vgl. $-\Delta\Delta G$). Man kann hier von einem isosteren Verhalten ausgehen, und andererseits wird die Gültigkeit der verwendeten Theorie und Auswertemethode bestätigt. Während beim o-Bromderivat keine Aufspaltung beobachtet wird, ist das chirale Erkennen des m-Bromderivats geringfügig erhöht.Ausgehend von der Konformation (45) (siehe Abb.23,S.98) gelangt man zu den Konformationen der Bromderivate (siehe Abb.27):

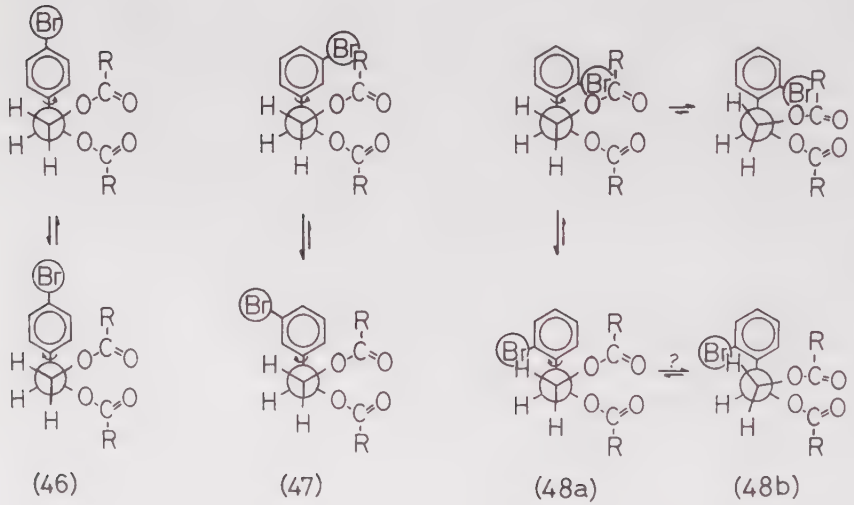
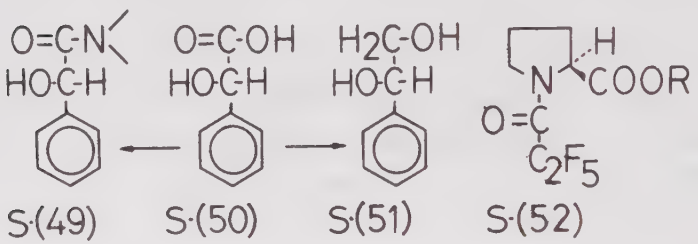


Abb.27: Zur Wechselwirkung von S-Bromphenylglykoldiperfluorpropionaten an "Chirasil-Val".

Die stationäre Phase soll von der rechten Seite her angreifen. Während die Rotation um die Aryl-Alkyl-Bindung (siehe Pfeil) im Fall des p-Bromderivats (46) nichts ändert, kann beim m-Bromderivat (47) durch das Wegdrehen des Bromsubstituenten eine eventuell günstigere Konformation eingenommen werden; die $-\Delta H'$-Werte (siehe Tab.5,S.87) liefern einen Hinweis in dieser Richtung. Sehr kompliziert liegen die Verhältnisse beim o-Bromderivat (48): Steht der Substituent auf der Esterseite, so tritt er in Van der Waals-Kontakt mit der benachbarten Estergruppe [siehe Abb.27, (48a),oben]. Auch in der abgewandten Stellung [(48a),unten] tritt sterische Hinderung auf, und zwar mit dem H-Atom der CH_2-Gruppe. Möglicherweise wird der Diederwinkel durch ein Herausdrehen aus der gestaffelten Konformation verkleinert (48b). Außerdem ist im Gleichgewicht eine um 120° verdrehte Konformation mit einem Diederwinkel der Estergruppen von -60° zu diskutieren, die in Abb.27 nicht aufgeführt ist. Das überraschend vollständige Verschwinden der Enantiomerenaufspaltung beim o-Bromderivat könnte auf dieser Basis erklärt werden. Die $-\Delta H'$-Werte der Tab.5 deuten darauf hin, daß die Wechselwirkung mit "Chirasil-Val" durch den o-Bromsubstituenten (im Vergleich zur m- oder p-Stellung) um etwa 0.5 kcal/Mol vermindert wird. Nach Abb.27 ist es wenig wahrscheinlich, daß dieser Effekt auf einer direkten Behinderung des Angriffs der stationären Phase an den Estercarbonylgruppen des Substrats beruht. Eher muß angenommen werden, daß sich die zur optimalen Wechselwirkung günstigste Konformation nicht (oder nicht genügend oft) einstellen kann.

Für die Elutionsreihenfolge der Antipoden ist die Molekülgestalt und insbesondere die Anordnung der wechselwirkenden Gruppen entscheidend. Formale Gesichtspunkte treten demgegenüber in den Hintergrund. Daher ist es nicht verwunderlich, daß beim Perfluorpropionat des Mandelsäuredimethylamids (49)[248] der S-Antipode an "Chirasil-Val" stärker retardiert wird, obwohl er konfigurativ über S-Mandelsäure (50) mit S-Phenylglykol (51) korreliert werden kann, dessen Diperfluorpropionat vor dem R-Antipoden eluiert wird.



S-(49) S-(50) S-(51) S-(52)

In beiden Fällen enthält das Substrat keine N-H-Gruppierung, so daß ein Einbau in β-Bezirke der stationären Phase[29] nicht stattfinden kann. Das gilt aber auch für den N-Acylprolinester (52), dessen S-Antipode bei näherer Betrachtung eine enge Verwandtschaft mit S-(49) aufweist (siehe Abb.28) und daher ebenfalls stärker retardiert wird. Daß S-(52) als Derivat einer L-Aminosäure auch der D,L-Regel gehorcht, ist dagegen inanbetracht der unterschiedlichen Wechselwirkungsmechanismen nicht a priori einsichtig.

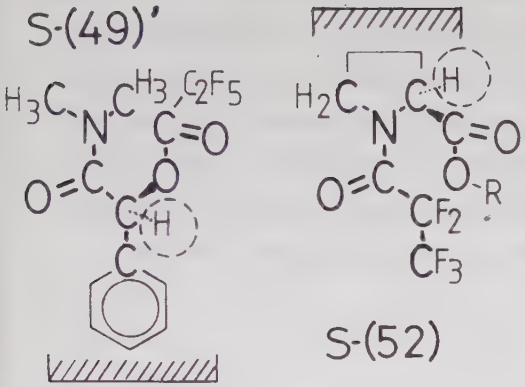


Abb.28: Strukturelle Verwandtschaft von S-(49)' und S-(52).

5.5.3. Stationäre Phase

Ein Modell zur Enantiomerentrennung mit Peptidphasen sollte möglichst gut an die zahlreichen Erkenntnisse über Struktur und Konformation von Peptiden angepaßt sein. Infolge einer früheren Mißachtung[249] dieser selbstverständlich erscheinenden Forderung mußten Feibush et al.[50] ihre unrealistischen Vorstellungen grundlegend revidieren. Aber auch das neue Modell[29,50] erscheint in einigen Punkten ergänzungsbedürftig.

Über"Chirasil-Val" oder vergleichbare N-Acyl-L-valyl-tert. butylamide liegen bis jetzt noch keine ausreichenden spektroskopischen Befunde vor[202], aber an N-Acetyl-L-valylmethylamid wurden ^{1}H-NMR-, IR-, UV-, CD-, ORD- und Dipolmomentmessungen durchgeführt[250]. Mithilfe der Osmometrie wurde die Dimerisierung[251], mit ^{13}C-Spin-Gitter-Relaxationszeitmessungen die molekularen Bewegungen untersucht[252]. Von zahlreichen

älteren Untersuchungen werden hier vor allem die Arbeiten von Néel[253] herangezogen, da sie gut mit den Konformationsberechnungen von Scheraga übereinstimmen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Molekülmodelle mit dem Framework-System[254] hergestellt. Die Standardgeometrien wurden für die Peptideinheit nach Pauling[255] modifiziert (siehe Abb.29, die Winkel sind standardisiert, vgl.aber Abb.33):

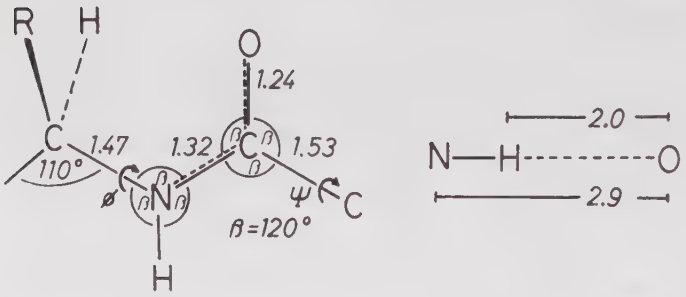


Abb.29:Molekulare Geometrie der Peptidbindung.

Bei Wasserstoffbrückenbindungen des Typs N-H···O=C wurde aus Röntgenstrukturanalysen[256] ein mittlerer N···O-Abstand von 2.9 Å und aus Neutronenbeugungen[257] ein H···O-Abstand von 2.0 Å abgeleitet; die Linearität dieser Wasserstoffbrücke ist nicht immer erfüllt[257].

Ein wesentlicher Beitrag zur Stabilisierung der Struktur von Proteinen ist die weitgehend planare, trans-ständige Peptidbindung[255]. Obwohl die Rotationsbarriere der C-N-Amidbindung (etwa 40% Doppelbindungscharakter) nur 15-20 kcal/Mol[258] beträgt, konnte die cis-Form durch ^{1}H-NMR-

Spektroskopie[258-260] nur bei Formamiden, Urethanen und Acylimiden nachgewiesen werden. Nach neueren theoretischen Untersuchungen von Scheraga[261] ist bei N-Methylacetamid und vergleichbaren Peptiden die cis-Form gegenüber der trans-Form durch die sterische Wechselwirkung zwischen den jeweils größten Substituenten (hier die Alkylgruppen) energetisch benachteiligt. Für einfache Peptidderivate wird $\Delta G_{trans \rightarrow cis}$ = 7-8 kcal/Mol errechnet; für N-Methylacetamid ΔE = 5.77 kcal/Mol und ΔS = -4.8 e.u.[261]. Aus diesen Werten kann man mithilfe der Boltzmann-Beziehung abschätzen, daß die cis-Form auch bei höheren Temperaturen zu vernachlässigen ist:

t[°C]	50	150	250
% cis	0.001	0.01	0.03

Die Konformation der Hauptkette wird durch die Winkel ϕ und Ψ festgelegt[262] (siehe Abb.29). Nach der IUPAC-Konvention[263] stehen bei $\Psi^{C^{\alpha}-C}$ = 0° die N-Atome auf Deckung, bei $\phi^{N-C^{\alpha}}$ = 0° die Carbonylgruppen und beim Winkel zur Seitenkette $\chi_1^{C^{\alpha}-C^{\beta}}$ = 0° das C^{γ}- und das N-Atom.

Die Konformation wird einerseits bestimmt durch Einflüsse der Aminosäurenseitenketten und Endgruppen, andererseits durch die Wechselwirkung mit der Umgebung. Intermolekulare H-Brücken begünstigen eine Aufweitung, intramolekulare H-Brücken (Schlaufen) eine Verknäuelung der Struktur[264].

Das dominierende Merkmal periodisch aufgebauter Proteinstrukturen[263] ist die vollständige Betätigung aller verfügbaren[265]

C=O···H-N-Wasserstoffbrücken der Hauptketten nach einem einfachen Schema (siehe Abb.30):

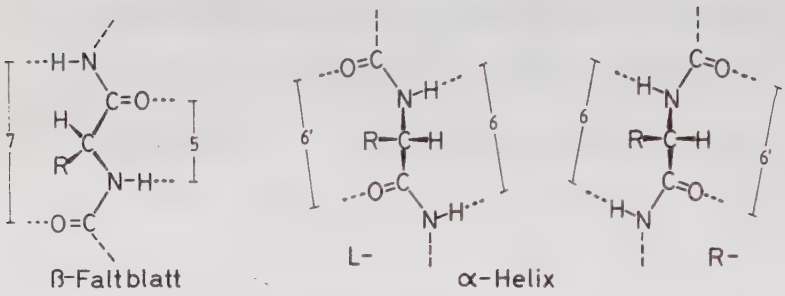


Abb.30: Bifunktionelle Koordinationsstellen für Wasserstoffbrücken in Peptiden.

Während in der β-Faltblattstruktur bei paralleler Anordnung der Ketten Assoziate der Ringgröße 5+5 = 10 und 7+7 = 14 alternieren, folgt die antiparallele Anordnung dem Schema 5+7 = 12 bzw. 7+5 = 12. In der α-Helixstruktur führt die paarweise Wechselwirkung von je zwei N-H-Gruppen mit zwei C=O - Gruppen stets zu Ringen der Größe 6+6 = 12.
Bei Valinderivaten ist der Konformationsraum relativ stark eingeschränkt durch die sterischen Anforderungen der Isopropylgruppe[266] (siehe Abb.31A[267] und 31B[268]). Von 353 ausgewerteten Valineinheiten liegen in Proteinen 163 (46%) in einer ziemlich gestreckten Konformation (β - Region) vor, 111 (31%) als R-α-Helix (α - Region), der Rest verteilt sich relativ gleichmäßig auf verschiedene andere Zustände (C-Region), und die energetisch ungünstige L - α - Helix wurde hier nur 1 Mal angetroffen[267].

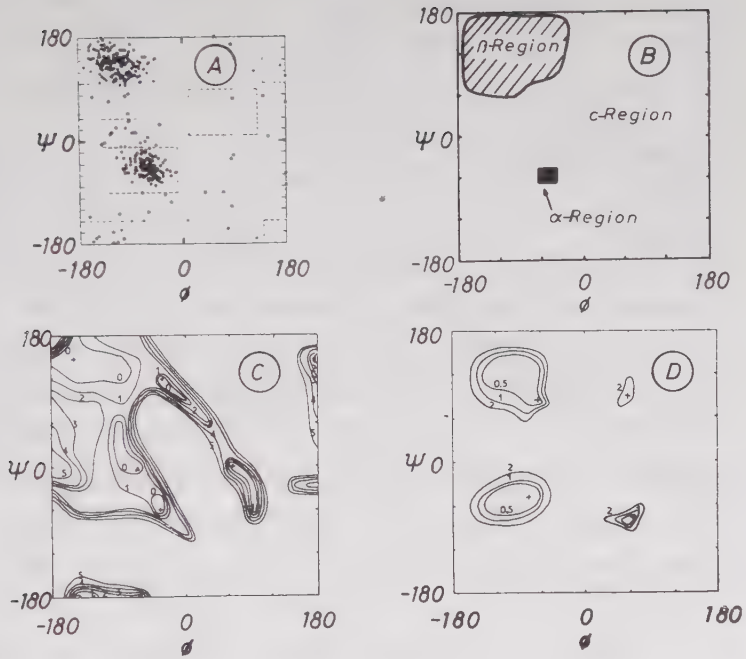


Abb.31: Konformation von Valinderivaten:
Statistische Auswertung von Proteinen (A und B);
Berechnungen für N-Acetyl-L-valylmethylamid nach
Pullman (C) und nach Popov (D).

Die Konformationsberechnungen von Modelldipeptiden, wie N-Acetyl-L-valylmethylamid, wurden ständig verfeinert[253]. Abb.31C[269] zeigt das Ergebnis einer PCILO-Rechnung, Abb.31D[270] wurde mit empirischen Potentialfunktionen erhalten.
Scheraga[266,271] berechnete folgende Populationen bei 27°C:

(Winkel in Grad)	Ø	Ψ	χ_1	%
C_7^{eq}	- 88	98	178	82.0
C_5	-153	144	72	10.5
C_5	-137	156	- 71	2.7
γ (gestreckt)$^+$	- 74	142	79	2.0
R-α-Helix	- 80	- 56	171	2.7
L-α-Helix	56	74	-170	0.1

$^+$vergleiche β-Faltblatt

Bei C_7^{eq} bildet sich durch die intramolekulare H-Brücke der Amid-NH- mit der Acyl-C=O-Gruppe (vgl.Abb.32) ein Siebenring, und die äquatoriale Stellung der Seitenkette wird aus energetischen Gründen bevorzugt[253,264]. Bei C_5 entsteht durch die intramolekulare H-Brücke der N-H- mit der C=O-Gruppe des Aminosäurerestes (vgl. Abb.32) ein Fünfring, wobei die C^{β}-H-Bindung der Seitenkette aus sterischen Gründen überwiegend in Richtung der Acyl-C=O-Gruppe weist (für $\chi_1 = 72^{o}$). Auch bei γ ("extended") zeigen die C=O- und N-H-Gruppen, ähnlich wie bei der β-Faltblattstruktur, alternierend in beide Richtungen.

Die Röntgenstrukturanalyse kristalliner Dipeptide erlaubt nur begrenzte Aussagen über die Struktur in Lösung oder in der Schmelze, wo allerdings noch kristalline Teilbereiche zu diskutieren sind[50]. Die Konformation wird im Kristall in einer Position eingefroren, die überwiegend von Gitterkräften bzw. Stapeleffekten bestimmt wird; außerdem dominiert das Prinzip der vollständigen H-Brückenabsättigung.

Weder von "Chirasil-Val", noch von N-Acyl-L-valylmonoalkylamiden liegen Kristallstrukturen vor. Daher wurde versucht,

aus mehr als 20 publizierten Dipeptidstrukturen Aussagen zu gewinnen, was jedoch nur in sehr beschränktem Umfang möglich ist. Die Mehrzahl der Strukturen wird durch die 5+5- bzw. 7+7-Wechselwirkung (vgl. paralleles β-Faltblatt) oder die 5+7- bzw. 7+5-Wechselwirkung (vgl. antiparalleles β-Faltblatt) beherrscht, wobei die resultierenden Bänder noch zusätzlich verdrillt sind[272].

Zur Betrachtung von flüssigen Dipeptiden ist es mindestens ebenso wichtig, experimentelle Befunde über die Konformation in einem weniger kompakten Zustand heranzuziehen. Dies gilt insbesondere für "Chirasil-Val", wo die Dipeptidreste durch Siloxaneinheiten separiert werden.

Die vollständige Aufhebung der intermolekularen H-Brücken gelingt in einer Ar-Matrix, wo ausschließlich die cyclischen C_7- und C_5-Konformationen vorliegen[273]. Auch bei Raumtemperatur finden in einer $4 \cdot 10^{-4}$m CCl_4-Lösung keine merklichen intermolekularen Assoziationen statt[264]. Hier werden bei N-Acetyl-L-valylmethylamid neben der C_7^{eq} - bzw. der C_5-Konformation ($\phi = -75^{\circ}$ bzw. -152°)[253] noch nichtcyclische Formen günstigerer Konformationsentropie[271] gefunden, deren Anteil bei 70°C weiter zunimmt[253]. Nach Scheraga[266] bestehen diese fast ausschließlich aus der R-α-Helix und der γ-Form. Mithilfe der publizierten Konformationsentropien[271] kann man abschätzen, daß auch bei 200°C nur eine graduelle Veränderung der Struktur stattfindet, indem der Anteil der nichtcyclischen Formen weiter zunimmt.

Überträgt man die experimentellen und theoretischen Ergebnisse von N-Acyl-L-valylmethylamid auf "Chirasil-Val", so nimmt die Dipeptidseitenkette in erster Näherung vier

Konformationen ein, die sich durch schrittweise Rotationen um die Einfachbindungen des Asymmetriezentrums C^{α} ineinander überführen lassen (siehe Abb.32):

(Winkel in Grad, gerundete Werte)	ϕN^1-C^{α}	$\Psi C^{\alpha}-C^2$	$\chi_1 C^{\alpha}-C^{\beta}$
R-α-Helix	- 80	- 60	+180
⇅		⇓	
C_7^{eq}	- 90	+ 90	+180
⇅		⇓	⇓
γ	- 70	+140	+ 80
⇅	⇓		
C_5	-150	+140	+ 70

Die Pfeile symbolisieren die gegenseitige Überführung der Konformeren (von oben nach unten) und sind in Abb.32 an den entsprechenden Bindungen eingezeichnet.

Die Konfiguration am Asymmetriezentrum *C des polymergebundenen 2-Methylpropionsäurerestes ist nicht festgelegt(die angezeichnete Konformation ist nur eine relativ wahrscheinliche von mehreren möglichen).

Interessant ist das Auftreten von asymmetrischen Si-Atomen für $R_1 \neq R_2$ in der Polymerhauptkette. Es kann hier keine Pseudoasymmetrie auftreten, da die Reste R_1 und R_2 mit optisch aktiven Seitenketten gleicher Konfiguration beladen sind.

Polare Lösungsmittel verschieben das Konformerengleichgewicht zugunsten der offenen Formen, insbesondere der polaren R-α-Helix[264], die auch der Bildung von Wasserstoffbrückenassoziaten mit einem anderen Partner besonders gut zugänglich ist[264]. In ähnlicher Weise sollte auch die Wechselwirkung mit polaren GC-Substraten zu einer Begünstigung der offenen Formen führen.

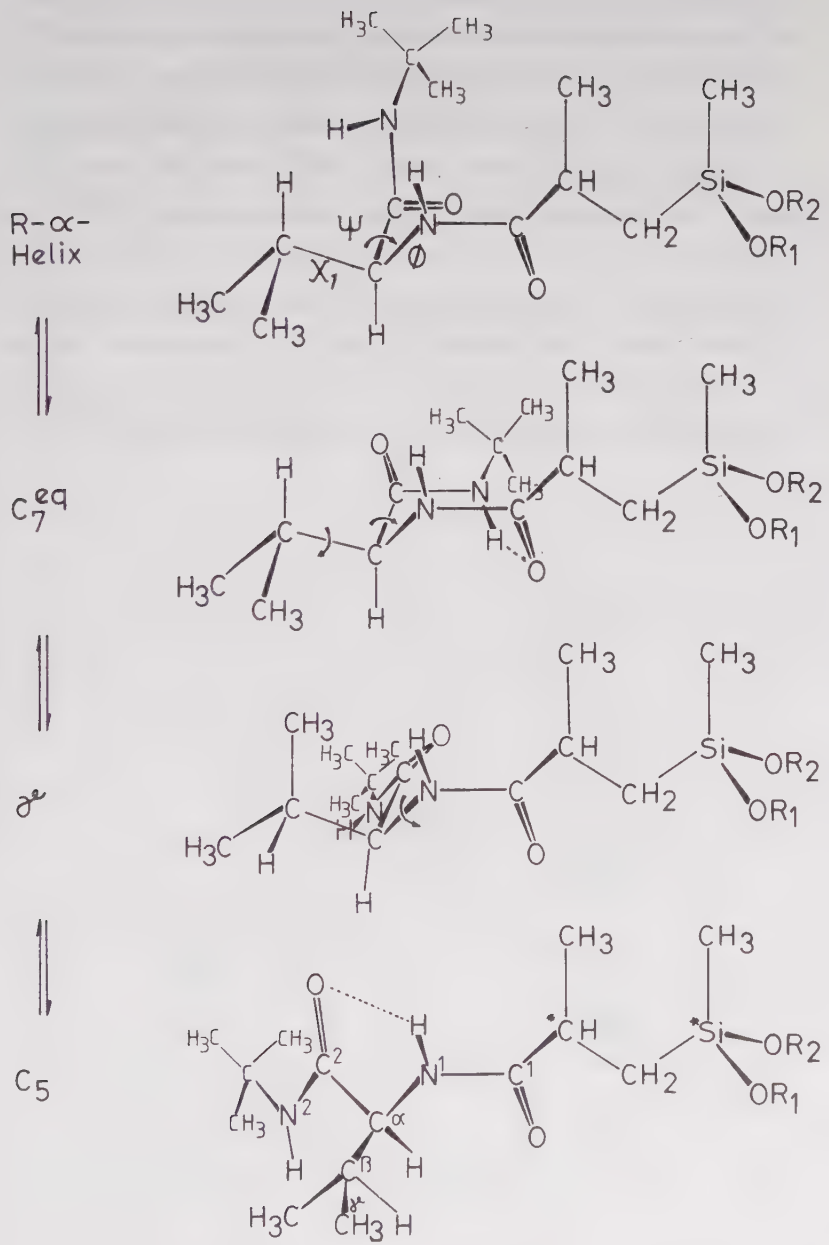


Abb.32: Konformere der Dipeptidseitenkette von "Chirasil-Val".

Während die γ-Form prädestiniert ist zur Bildung von β-Domänen, wie sie bei Assoziaten mit Amidsubstraten auftreten können[29], eignet sich die R-α-Helix besonders gut zur Wechselwirkung mit Diestern und anderen Dicarbonylverbindungen, da die beiden N-H-Donorfunktionen hier in die selbe Richtung weisen. Sie schließen einen negativen Diederwinkel $\Psi^{C^{\alpha}-C^{2}}$ ein.

Um eine exaktere Vorstellung von der Geometrie dieser chelatbildenden Einheit zu erhalten, wurden die Koordinaten für $\phi = -80^{o}, \Psi = -56^{o}$[266] und $d_{N-H} = 0.9$ Å mithilfe der Standard-Bindungsabstände und -Winkel von Pauling[255] errechnet:

	x	y	z
H^2	-1.961	1.577	0.000
N^2	-1.206	2.067	0.000
C^2	0.000	1.530	0.000
C^{α}	0.000	0.000	0.000
N^1	-0.768	-0.503	1.139
H^1	-1.606	-0.762	0.942

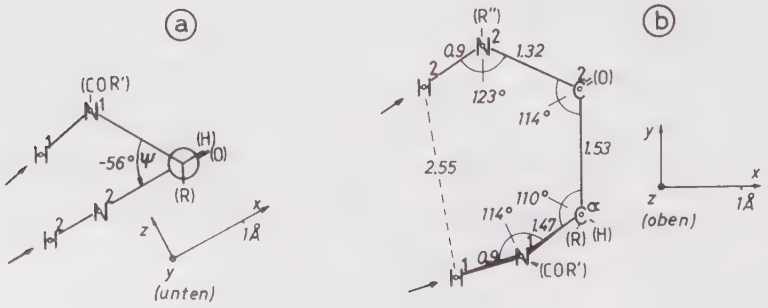


Abb.33: Zur Stellung der N-H-Gruppen in der R-α-Helix.

In Abb.33 erkennt man den negativen Diederwinkel der beiden N-H-Gruppen von -56°, wobei die N-H-Bindungen einen schiefen Winkel von 20° einschließen [bei Projektion auf die xz-Ebene (Abb.33, a) errechnet sich ein Winkel von 13°, auf die xy-Ebene (Abb.33, b) von 16°]. Diese nahezu parallele Anordnung ist besonders günstig für die Wechselwirkung mit einem Dicarbonylsubstrat (siehe Pfeile), wie sie auch intramolekular in der R-α-Helix von α-Poly(L-alanin)[274] realisiert wird.

Auch die Polysiloxankette wurde nach Literaturparametern[254,275,276] konstruiert (siehe Abb.34):

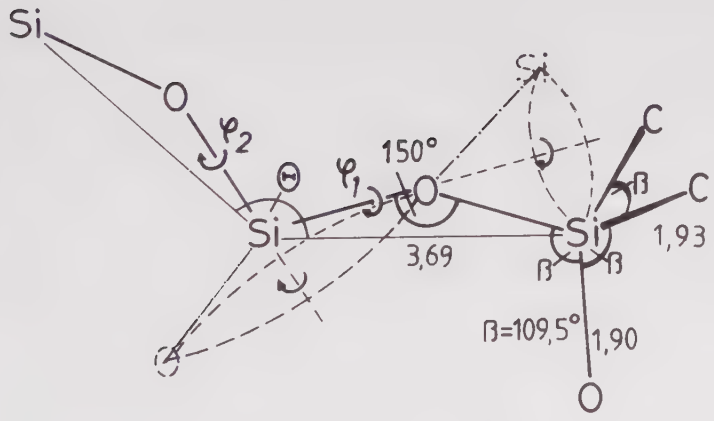


Abb.34: Zur Geometrie der Polysiloxankette.

Die Konformation der Polymerhauptkette wird durch die Rotationswinkel φ_1 und φ_2 vorgegeben. Jeweils drei Si-Atome schließen den Winkel Θ ein, welcher den gegenseitigen Abstand der beiden äußeren Si-Atome bestimmt:

[34] $a = 7.38 \cdot \sin \Theta/2$ [Å]

Θ [Grad]	80	100	120	140
a [Å]	4.74	5.65	6.39	6.93

Die abgebildete gestreckte Konformation hat $a_{max} = 6.92$ Å, einer "halbkreisförmigen" Anordnung kommt $a_{min} = 4.72$ Å zu. Eine Mäanderstruktur mit $a = 6.0$ Å oder eine Helix mit $a = 5\text{-}6$ Å liegen im Bereich wahrscheinlicherer Abstände.

Die "intermolekulare" Wechselwirkung der Dipeptidseitenketten an der selben Polymerhauptkette wird bestimmt von der zu überbrückenden Entfernung an der Polysiloxankette. Es bleibt ungeklärt, ob diese polaren Wechselwirkungen in der Lage sind, die unpolare Polymerhauptkette aus der "random-coil"-Struktur in eine geordnete Struktur zu überführen.
Der Abstand 3.69 Å für benachbarte Si-Atome ist - verglichen mit den Kettenabständen für die α-Helix (5.4 Å) oder das parallele bzw. antiparallele β-Faltblatt (6.5 bzw. 7 Å)[255] - zu kurz, um geordnete Strukturen zwischen mehreren, an direkt benachbarten Siliciumatomen stehenden Dipeptidseitenketten zu ermöglichen.
Der optimale Abstand wird erreicht, wenn jedes zweite Siliciumatom beladen ist, wobei noch die Verteilungsfunktionen zu

berücksichtigen sind (siehe Abb.7b und 7c,S.46). So kann das ungünstige Schmelz- und Fließverhalten von "Chirasil-Val" bei zu hoher Beladung[277] erklärt werden. Ähnlich wie bei löslichen, polymergebundenen Katalysatoren[278] sind hier neben den Wechselwirkungen innerhalb einer Polymerkette (Schlaufen) auch noch solche zwischen zwei Ketten (Quervernetzung) zu betrachten.

Aus diesen Überlegungen folgt, daß bei "Chirasil-Val" mit der optimalen Belegung von 1/7 der Siliciumatome geordnete β-Bereiche, die nur an der Peripherie trennwirksam sind[50], relativ unwahrscheinlich werden. Die Dipeptidketten werden im Mittel auf etwa den doppelten Abstand der β-Faltblattstruktur voneinander isoliert, was zwei wichtige Konsequenzen hat:

1) Die Intercalation eines Amidsubstrats führt zur Ausbildung einer trennwirksamen β-Domäne[29].
2) Die konformative "Befreiung" des Dipeptidrestes ermöglicht die Einstellung der R-α-Helix-Konformation, wie sie hier bei Wechselwirkung mit Diestersubstraten diskutiert wird.

5.5.4. Mechanismus der Enantiomerentrennung von Diestern an "Chirasil-Val".

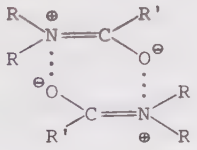
Die thermodynamische Behandlung der chromatographischen Enantiomerentrennung aufgrund der unterschiedlichen Stabilität diastereomerer Assoziate setzt die vollständige Einstellung eines Fließgleichgewichts voraus. Da chromatographische Systeme stark von dynamischen Faktoren beherrscht

werden[225], sollten aber auch alternative Mechanismen beachtet werden. Eine Differenzierung von Enantiomeren durch eine diastereomorphe Umgebung kann bereits in einer optisch angereicherten Mischung der Substanz erfolgen, wie durch NMR-Spektroskopie[279] und Polarimetrie[55] nachgewiesen wurde. Diastereospezifische R^{-9}-Potentiale sind dabei von größerer Bedeutung als elektromagnetische R^{-7}-Dispersionsterme[280,281]. Für die Behinderung der freien Rotation in einer Flüssigkeit ("locked" molecules) wurde eine Energiedifferenz zwischen R···R und R···S von 2-20 cal/Mol errechnet[282]. Das Spektrum dieser Theorien reicht bis zu der Behauptung, daß Enantiomere auch im Racemat insofern nicht spiegelbildlich seien (?!), als "schwache Wechselwirkungen" (bestimmte Kernkräfte, die nicht der Parität gehorchen) zwischen den spinpolarisierten Orbitalelektronen der Enantiomeren differenzieren können[283-288], und über die physikalische Relevanz dieser Feststellung wurde ein heftiger Streit ausgetragen[283,289,290]. Obwohl nicht auszuschließen ist, daß all diese Effekte einen geringen Beitrag zur Enantiomerentrennung leisten können, spricht das selektive Verhalten der stationären Phase für einen spezifischeren Mechanismus.

Stellt man die vollständige Einstellung des Gleichgewichts infrage, dann kann die chromatographische Enantiomerentrennung auch kinetisch gedeutet werden. So ließe sich ein sterischer Effekt der von der Koordinations- bzw. Assoziationsstelle relativ weit entfernten Gruppen dadurch erklären, daß sie im Sinne der Stoßtheorie[291] den präexponentiellen Faktor und somit die Reaktionsgeschwindigkeit der enantiomeren Substrate

mit der stationären Phase unterschiedlich beeinflussen. Bei kinetischer Kontrolle sind aber "tailing peaks" zu erwarten, und der Trennfaktor α würde abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit und der Probenmenge. Tatsächlich sind die Phänomene gelegentlich in der Komplexierungschromatographie unter bestimmten Voraussetzungen zu beobachten. Auch das merkwürdige Verhalten von flüssigkristallinen Phasen[292,293] läßt sich auf diese Weise erklären.
Bei "Chirasil-Val" sind die Trennfaktoren aber lediglich temperaturabhängig, und die schmalen, symmetrischen Signale lassen auf eine schnelle, reversible Wechselwirkung schliessen, was ihre thermodynamische Behandlung ermöglicht. Darüberhinaus ergaben kinetische Untersuchungen[294] der H-Brückenbildung Geschwindigkeitskonstanten von etwa 10^8 sec^{-1}. Bei frei vorliegenden H-Brückenbindungsstellen ist die Bildung diffusionskontrolliert, bei gebundenen kann die Spaltung der vorhandenen H-Brücken zur Ausbildung von anderen Assoziaten geschwindigkeitsbestimmend werden[295]. Da die intramolekularen Bewegungen in der Größenordnung von 10^{13} - 10^{15} sec^{-1} liegen[296], hat der Dipeptidrest genügend Zeit, um die zur Wechselwirkung günstigste Konformation einzustellen.

Wasserstoffbrücken spielen bei der inter- und intramolekularen Wechselwirkung von Monoalkylamiden bzw. Peptiden eine entscheidende Rolle. Im Gegensatz dazu dominieren bei N.N-disubstituierten Amiden dipolare Assoziate des Typs[258]:



Die Schlußfolgerung von König et al., daß die Enantiomerenaufspaltung von Prolinsubstraten an Prolinphasen die postulierte Signifikanz der Wasserstoffbrücken für die Enantiomerentrennung an N-H-gruppenenthaltenden Peptidphasen[29,50] widerlegen würde[228], ist daher unlogisch, zumal Prolinderivate auch an solchen Phasen eine Sonderstellung einnehmen[50].

Für eine Diskussion solcher Fragen ist die Kenntnis der Gesamtwechselwirkung unerläßlich. Definiert man eine spezifische Wechselwirkung von "Chirasil-Val" (Beladung: 1/7) durch Vergleich mit SE 30 (Beladung: 0) gemäß $-\Delta H' = -\Delta H_{Chirasil} + \Delta H_{SE\ 30}$ (siehe Tab.5, S.86), so stellt man keinen einfachen Zusammenhang zwischen $-\Delta H'$ und $\Delta_{R,S}(-\Delta H)_{Chirasil} = -\Delta\Delta H$ fest. Der Quotient $-\Delta\Delta H / -\Delta H'$, d.h. jener Anteil der spezifischen Wechselwirkung, der zur Differenzierung der Enantiomeren dient, sollte ein gutes Maß für das chirale Erkennen darstellen (siehe Abb.35; die in Klammern angegebenen Fehler beziehen sich auf die dritte Stelle).

Bei den hier betrachteten Substraten ist $-\Delta H'$ mehr als eine Zehnerpotenz größer als $-\Delta\Delta H$, mit Ausnahme des Isohydrobenzoindiperfluorpropionats, wo etwa 1/3 der spezifischen Wechselwirkung der Enantiomeren zugute kommt. Das chirale Erkennen ist hier nicht schlechter als bei Aminosäurederivaten, wenn man die publizierten $-\Delta\Delta H$-Werte (maximal 1.6 kcal/Mol)[50] und $-\Delta H' \geq$ 4 kcal/Mol (geschätzt) zugrunde legt.

Die natürlich vorkommenden Aminosäuren mußten sich in der Evolution gemäß ihrer Funktion als Proteinbausteine durchsetzen, während die hier beschriebenen Glykolderivate zum größten Teil im Hinblick auf das Studium des chiralen

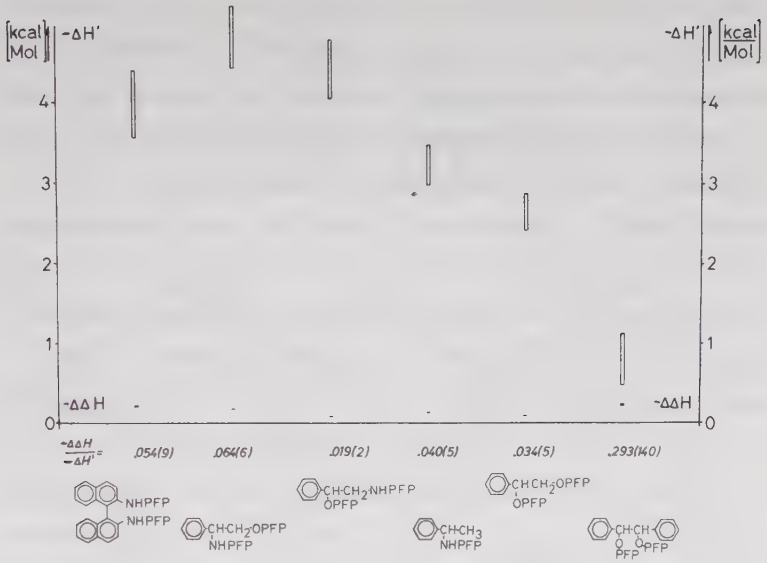


Abb. 35: Chirales Erkennen im Vergleich zur spezifischen Wechselwirkung.

Erkennens ausgewählt bzw. neu synthetisiert wurden. Mit Sicherheit ist hier noch eine weitere Optimierung möglich.

Die $-\Delta H'$-Werte der Abb.35 sind in guter Übereinstimmung mit einem H-Brückenbindungsmechanismus,z.B.wurde für die Selbstassoziation von N-tert.Butylamid $-\Delta H$ = 2.4 kcal/Mol gemessen[294]. Obwohl die H-Brückenbindungsenthalpie relativ stark von sterischen und elektronischen Einflüssen abhängt[294], läßt sich der Beitrag der einzelnen Gruppen in den Monophenylderivaten von Abb.35 gut abschätzen:

Eine Estergruppe liefert einen Beitrag in $-\Delta H'$ von etwa 1 kcal/Mol, eine Amidgruppe (2 H-Brücken!) von etwa 3 kcal/Mol. Ersetzt man also im Phenylglykolderivat eine Estergruppe durch eine Amidgruppe, so nimmt die spezifische Wechselwirkung um etwa 2 kcal/Mol zu. Das chirale Erkennen wird verbessert, wenn die Amidgruppe am Asymmetriezentrum angebracht wird, im anderen Fall tritt aber eine Verschlechterung ein; allerdings unterliegen Diestersubstrate und Amidsubstrate unterschiedlichen Mechanismen der Enantiomerentrennung. Werden die funktionellen Gruppen sterisch etwas stärker abgeschirmt, so verringert sich ihr Beitrag entsprechend, z.B. beim 2.2'-Diaminobinaphthylderivat auf etwa 2 kcal/Mol pro Amidgruppe oder beim Isohydrobenzoinderivat auf etwa 0.4 kcal/Mol pro Estergruppe. Das ist ein wichtiger Beweis für den H-Brückenbindungsmechanismus: Leisteten andere Kräfte, wie z.B. Van der Waals-Wechselwirkungen, einen signifikanten Beitrag, so wäre infolge der Zunahme an polarisierbaren aromatischen Gruppen eine Vergrößerung der spezifischen Wechselwirkung zu erwarten.

Eine Folge des H-Brückenbindungsmechanismus ist im vorliegenden System die Überlegenheit der GC- über die HPLC-Methode: Aus NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Peptiden[260] kann gefolgert werden, daß ein protisches Solvens die Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und stationärer Phase empfindlich schwächen sollte.

Nachdem nun zwischen den beiden Halbringen von Substrat und stationärer Phase das verbindende Glied in Gestalt der Wasserstoffbrücken hergestellt ist, kann das Assoziat als Ganzes betrachtet werden. Zu diesem Zweck wurde das Konzept der komplementären helicalen Chiralität entwickelt(siehe Abb.36):

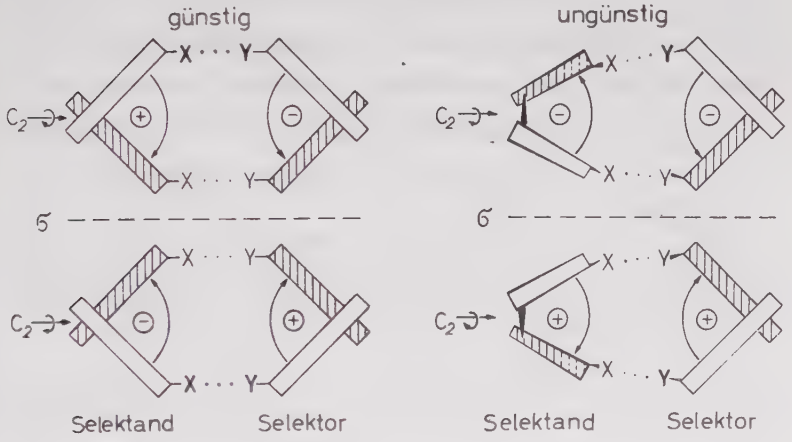


Abb.36: Zum Konzept der komplementären helicalen Chiralität.

In der günstigen Anordnung (bei paralleler Ausrichtung der senkrecht zur Papierebene stehenden "Achsen" von Selektand und Selektor, wobei die beiden X···Y-Bindungen ebenfalls parallel angeordnet sind) tragen die Diederwinkel von Selektand und Selektor unterschiedliche Vorzeichen, d.h. sie sind komplementär wie Schlüssel und Schloß. Die C_2-Symmetrie des Selektanden (oder des Selektors) ist vorteilhaft, weil durch

die Eindeutigkeit vermieden wird, daß das System in einen Zustand geringerer Diastereomorphie ausweicht, oder daß die Effekte unterschiedlicher Assoziate sich gegenseitig kompensieren.

Bei gleichsinnigem Diederwinkel (siehe Abb.36, rechts) ist dagegen das Assoziat als "ungünstig" zu bezeichnen:

Es treten z.T. beträchtliche Verdrillungen der Bindungswinkel auf, was verschiedene Konsequenzen haben kann:

a) Einzelne Molekülteile nehmen eine ungünstigere Konformation ein, um günstigere Bindungswinkel zu ermöglichen.
b) Die Wechselwirkung der funktionellen Gruppen erfolgt unter einem ungünstigeren Winkel bzw. Abstand und wird dadurch geschwächt.
c) Die"schiefe" Anordnung des Assoziates führt zu sterischen Hinderungen zwischen bestimmten Gruppen von Selektand und Selektor.
d) Das Assoziat weicht in Richtung der Einpunktwechselwirkung aus.

Die Tragfähigkeit dieses Konzeptes wird aber gerade dadurch begrenzt, daß direkte sterische Hinderungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die diastereomorphe Wechselwirkung beruht vielmehr überwiegend auf bestimmten Konformationen, die über den Hebel der wechselwirkenden Gruppen miteinander gekoppelt werden. Sperrige Gruppen im Selektor und im Selektanden sind dabei zur Fixierung der Konformationen wichtig.

Bei "Chirasil-Val" ist das vor allem die Isopropylseitenkette des Valins und die tert.Butylamidgruppe, bei den Substraten die Phenylgruppe bzw. die direkte Verbindung der

Funktionen mit der starren 1.1'-Binaphthyleinheit. Die mit den unterschiedlichen Substraten gewonnenen Daten, z.B. der Anstieg in $-\Delta\Delta H$ bei den Perfluorpropionaten von 2.3-Butandiol über Phenylglykol zu Isohydrobenzoin ($0 \ll 92\text{cal} < 232\text{cal}$) und die Tatsache, daß der konformationell labilere homologe 2.2'-disubstituierte 1.1'-Binaphthyldiester (39h) keine Aufspaltung erfährt, finden so ihre befriedigende Interpretation auf der molekularmechanistischen Ebene. Jetzt wird auch verständlich, daß sich die beobachteten Effekte in einer Größenordnung bewegen, wie sie nur mit dem feinen Instrument der Gaschromatographie mit Kapillarsäulen beherrschbar sind.

Nach dieser abstrakten Betrachtung werden nun die an den Molekülmodellen gewonnenen Erfahrungen mitgeteilt. Aufgrund der zahlreichen Atome sind die Verhältnisse etwas unübersichtlich, sodaß auf eine vereinfachte Darstellung nicht verzichtet werden kann, wobei hier auch das Problem der nichtlinearen H-Brücken ausgeklammert wird. Die Behandlung der feineren Effekte gelänge eventuell mithilfe von Konformationsberechnungen der betrachteten 14-Ring-bzw. 16-Ring-Assoziate.

In Abb.37 wird das 16-gliedrige Assoziat des S-2.2'-Binaphtholdiperfluorpropionats mit "Chirasil-Val" von oben betrachtet. Das Modell läßt in dieser Konformation keine sterische Hinderung zwischen Substrat und stationärer Phase erkennen. Infolge der starren Binaphthyleinheit und der planaren Estercarbonylgruppen kann die Konformation des Substrats nur durch Drehen um die C-O-Einfachbindungen variiert werden. Das verhindern aber die sperrigen C_2F_5-Gruppen, die zur Vermeidung

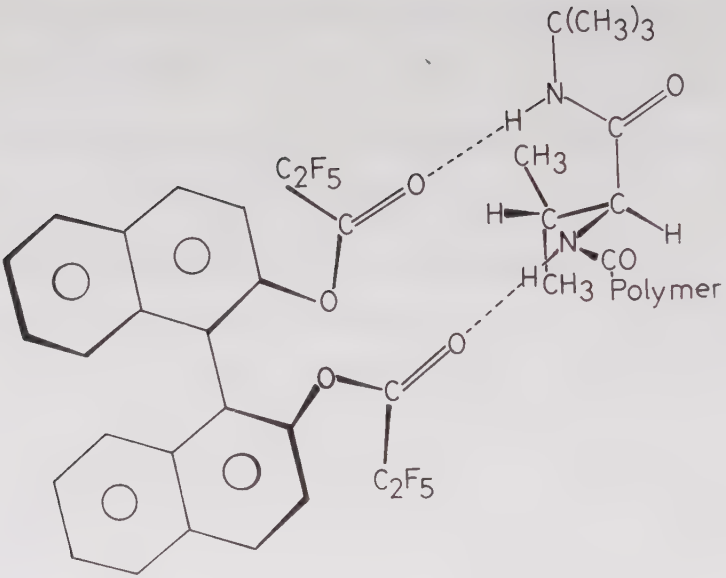


Abb.37: Assoziat von S-2.2'-Binaphtholdiperfluorpropionat mit "Chirasil-Val", Aufsicht.

von sterischen Wechselwirkungen mit anderen Teilen des Substratmoleküls nach außen gedreht sind, wodurch die Konformation am Sauerstoff so festgelegt wird, wie es in Abb.37 dargestellt ist.

Abb.38 zeigt links eine Newman-Projektion der "günstigen" Kombination von positivem Diederwinkel des S-Substrats und negativem Diederwinkel der R-α-Helixkonformation von "Chirasil-Val". Die vom L-Valin abgeleitete stationäre Phase besitzt die S-Konfiguration, und ihr R-konfiguriertes

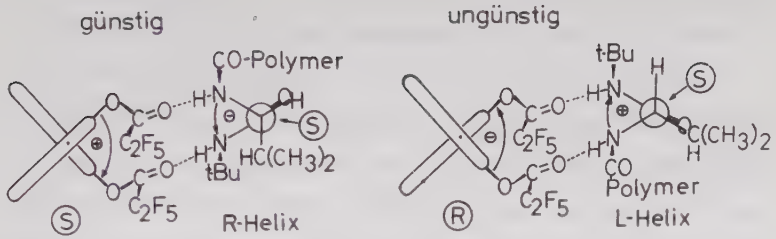


Abb.38: Assoziate der enantiomeren 2.2'-Binaphtholdiperfluorpropionate mit "Chirasil-Val", seitliche Betrachtung in der Newman-Projektion.

Spiegelbild würde mit dem R-Substrat eine enantiomorphe Anordnung mit L-α-Helixkonformation des Dipeptidrestes liefern (vgl. Abb.36, links unten). Erfolgt aber die Wechselwirkung des R-Substrats mit dem S-konfigurierten "Chirasil-Val", so könnte nach dem Konzept der komplementären helicalen Chiralität (vgl. Abb.36,links unten) ebenfalls die L-Helix des Dipeptidrestes induziert werden, wie es in Abb. 38 auf der rechten Seite dargestellt ist. Dieses Assoziat ist aber ungünstig, weil bei L-Valin in der L-Helixkonformation die ekliptische (syn-periplanare[247]) Stellung einer Carbonylgruppe mit der sperrigen Isopropylseitenkette auftritt. Dieses Assoziat ist diastereomorph zum links abgebildeten, wo die syn-periplanare Position durch das wesentlich kleinere Wasserstoffatom eingenommen wird.

Versucht man an einem Modell, die Kombination negativer Diederwinkel an R-Substrat und R-Helix des S-konfigurierten "Chirasil-Val" zu realisieren, die in Abb.36 (rechts oben) als ungünstig bezeichnet wurde, so findet man entweder Winkeldeformationen oder sterische Hinderungen der C_2F_5-Gruppen mit verschiedenen anderen Molekülteilen, je nach betrachteter Konformation der Estergruppen. Diskutiert man aber bei der von L-Valin abgeleiteten stationären Phase ausschließlich die R-Helix, so kann sie mit dem R-Binaphtholderivat effektiv nur eine Wasserstoffbrücke ausbilden.

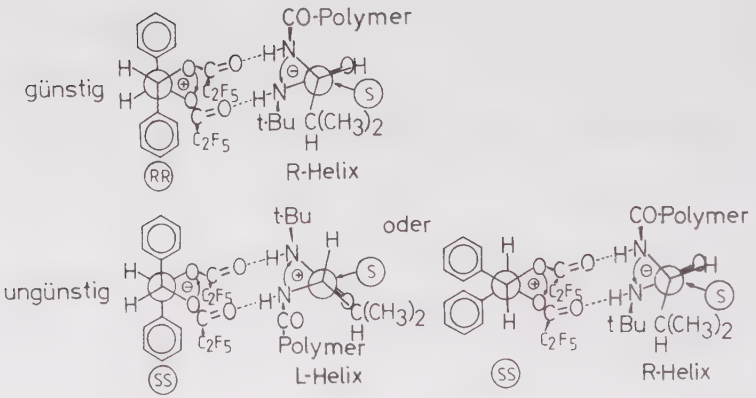


Abb.39: Assoziate der enantiomeren Isohydrobenzoindiperfluorpropionate mit "Chirasil-Val", Newman-Projektionen.

In Abb.39 wird dem R.R-Isohydrobenzoindiperfluorpropionat das günstige 14-gliedrige Assoziat mit komplementären Diederwinkeln und R-Helixkonformation des S-konfigurierten Dipeptidrestes zugeordnet. Der positive Diederwinkel des Substrats wird durch die anti-coplanare Einstellung der Phenylgruppen stabilisiert. Wieder fixieren sterische Wechselwirkungen der C_2F_5-Gruppen mit anderen Molekülteilen die abgebildete Konformation der Estergruppen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß der $-\Delta\Delta$ S-Wert der Enantiomeren etwa den dreifachen Wert der entsprechenden Diacetate erreicht (siehe Tab.6, S.90).

Der S.S-Antipode hat verschiedene ungünstige Assoziate zur Auswahl (siehe Abb.39, unten), deren Signifkanz schwer abzuschätzen ist. Verdrillte Formen gleichsinniger Diederwinkelkombinationen sind wegen der auftretenden Winkeldeformationen bzw. sterischen Hinderungen nicht sehr wahrscheinlich, sodaß auch hier ein Beitrag der Einpunktwechselwirkung diskutiert werden muß. Ein Hinweis in dieser Richtung ist in den $-\Delta\Delta$ S-Werten zu finden (siehe Abb.25, S.101): Das R.R-Isomere zeigt ein erhöhtes Entropieglied, während das S.S-Isomere etwa die selbe geringere Wechselwirkungsentropie aufweist wie die R.S-Verbindung, bei der eine Zweipunktwechselwirkung in jedem Fall durch die ungünstige syn-clinale[247] Einstellung der Phenylgruppen erkauft werden müßte.

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß der vorgeschlagene Mechanismus zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung von Diestern an Dipeptiden überwiegend auf der Präferenz bestimmter Konformationen von mittleren bis großen Ringen beruht. Hierbei spielt die Eingrenzung des Konformationsraumes

durch sperrige oder starre Teilabschnitte eine weitaus grössere Rolle, als "transannulare" Wechselwirkungen zwischen dem Selektor- und dem Selektand-Halbring des cyclischen Assoziates.

Dieses Ergebnis weist über den Horizont der Enantiomerentrennung hinaus auf neue Erkenntnisse der präparativen Chemiker: Corey gelang kürzlich die bemerkenswerte Synthese des 14-gliedrigen Lactons Erythronolid B[297]. Die gezielte Konstruktion von 9 neuen Asymmetriezentren aus einem ursprünglich vorhandenen war weitgehend der oft überraschend hohen Präferenz bestimmter Konformationen zu verdanken – ein Problem, das Woodward noch im Jahre 1956 als unlösbar bezeichnete[298]. Erste Erfolge bei der Übertragung dieses Prinzips auf nichtcyclische Verbindungen leiten möglicherweise eine neue Epoche der präparativen Chemie ein[299], und gerade hier ist ein Berührungspunkt mit dem Studium konformativ bedingter diastereomorpher Wechselwirkungen zu sehen.

6. SYNTHESE VON ARYLGLYKOLEN

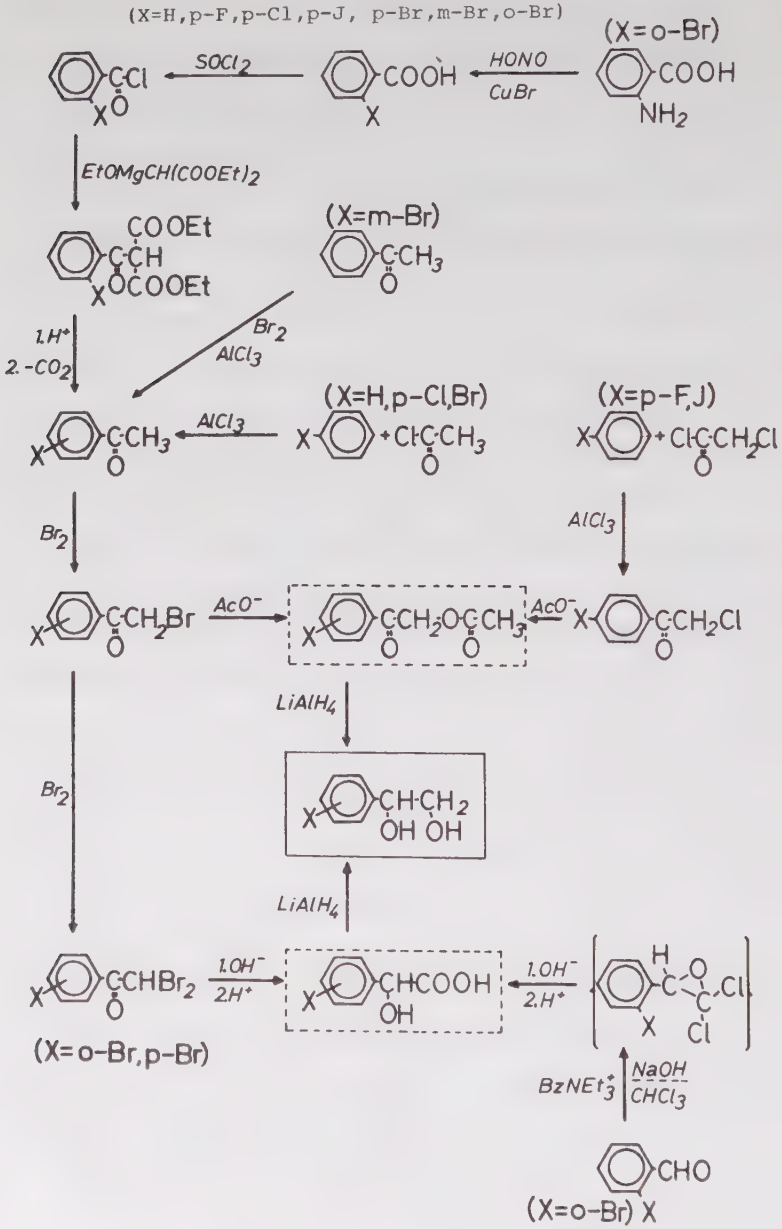
6.1. Racemische Arylglykole

Zur direkten Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung eines optisch aktiven Substrates ist die racemische Vergleichssubstanz erforderlich, um die quantitative Diskriminierung der Enantiomeren oder entsprechender Derivate in zwei gleich große Fraktionen zu beweisen. Daher mußten zur Untersuchung der optisch aktiven Arylglykole, Styroloxide und Mandelsäuren auch die entsprechenden racemischen Verbindungen dargestellt werden. Zweckmäßigerweise wurde dabei die Ansatzgröße so gewählt, daß weitere Umsetzungen durchgeführt werden konnten, um die wertvollen optisch aktiven Substanzen nicht durch Testreaktionen zu verschwenden; die so gewonnenen Verbindungen konnten auch für theoretische Untersuchungen der Enantiomerendiskriminierung eingesetzt werden.

Während das racemische Phenylglykol kommerziell erhältlich ist, sind von den hier beschriebenen racemischen Halogenphenylglykolen unseres Wissens nur das para-Fluor-[300] und das para-Brom-Derivat[301] literaturbekannt. Die dort beschriebenen Darstellungsmöglichkeiten erschienen aber für eine gezielte Synthese nicht geeignet, insbesondere da das para-Fluorphenylglykol einer falsch ermittelten Summenformel "gehorchte" (siehe Exp.Teil).

Der Syntheseplan für die racemischen Arylglykole (Substituenten im Phenylring: p-F, p-Cl, p-J, p-Br, m-Br, o-Br; siehe Schema VII) wurde nach ökonomischen Gesichtspunkten aufgestellt. Die $LiAlH_4$-Reduktion geeigneter Vorstufen

Schema VII. Synthese der racemischen Arylglykole



vereinigt hohe Ausbeuten mit einfachen Aufarbeitungsmethoden; die zu diesem Zweck ausgewählten Substanzklassen der (ringsubstituierten) Phenacylacetate und Mandelsäuren werden auch zur Synthese der optisch aktiven Arylglykole nach alternativen Methoden benötigt. Zusätzlich eröffnet die wiederholte Bromierung der Phenacylbromide eine interessante Querverbindung zwischen den beiden Wegen.

Zur Darstellung der Vorstufen in ausreichenden Mengen mussten die Reaktionen in vielen Fällen optimiert werden. Da die einzelnen Syntheseschritte im Exp. Teil beschrieben werden, soll nur kurz auf einige Problemlösungen und Beobachtungen eingegangen werden.

Die klassische Darstellung der Acetophenone erfolgt gemäß den dirigierenden Eigenschaften bestimmter Substituenten. Bei der Friedel-Crafts-Acetylierung von Brombenzol entstehen nur 3% des destillativ abgetrennten ortho-Produkts, dessen Isolierung aber trotzdem lohnend erschien, da insgesamt nahezu 1kg des para-Isomeren dargestellt wurde. Es konnte jedoch nur para-Dibrombenzol gefaßt werden, das sich durch IR-Spektrum[302] und Elementaranalyse identifizieren ließ. Gaschromatographisch wurde die Abwesenheit dieses Nebenprodukts in der Ausgangssubstanz gezeigt, sodaß offensichtlich eine intermolekulare Bromübertragung stattgefunden hat.

Zugabe von HBr (48% in H_2O) zur Reaktionsmischung ergab nicht die ursprünglich erhoffte Ausbeuteerhöhung von ortho-Bromacetophenon (?!), sondern ebenfalls nur von para-Dibrombenzol. Daher musste ortho-Bromacetophenon nach einer vielstufigen Literaturvorschrift[303] dargestellt werden. Die Sandmeyer-Reaktion mit Anthranilsäure, die nach zwei Literaturvorschriften[304,305]

unbefriedigend verlief, ergab nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift[115] 188g (75%) ortho-Brombenzoesäure, deren Säurechlorid aus Sicherheitsgründen nur in 20g-Ansätzen mit Ethoxymagnesiumdiethylmalonat umgesetzt wurde.
Friedel-Crafts-Acylierung von Jodbenzol mit Acetylchlorid in CS_2[334] führte überwiegend zu Jodabspaltung, die nach Lutz[354] durch Eisenspuren im verwendeten $AlCl_3$ katalysiert wird. Dagegen wurde para-Jodphenacylchlorid analog zu para-Fluorphenacylchlorid[308] durch Friedel-Crafts-Acylierung von Jodbenzol mit Chloracetylchlorid erhalten; auf eine Zwischenreinigung und Charakterisierung wurde wegen der stark haut-und tränenreizenden Eigenschaften dieser Verbindungsklasse verzichtet.

Die nukleophile Substitution der aliphatisch gebundenen Halogenatome durch das Acetatanion muß unter Zusatz von Essigsäure durchgeführt werden, um die konsekutive Spaltung der empfindlichen Phenacylacetate zu vermeiden. Die Aufarbeitung der Ester verlief keineswegs nach einem einheitlichen Schema. Ursachen sind einerseits die wechselnden Anteile verschiedener Verunreinigungen je nach Darstellungsmethode, andererseits die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften. Während z.B. para-Bromphenacylacetat durch Kristallisation leicht gereinigt werden konnte[309,310], war dies bei para-Jodphenacylacetat nicht möglich. Die aufwendige Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (30g) lieferte nicht nur den reinen Ester, sondern auch 5g para-Dijodbenzol. Phenacylacetat ließ sich destillativ reinigen[311]. Die Hochvakuumdestillation der neuen Ester ortho-Bromphenacylacetat (Fp. 24°!) bzw. meta-Bromphenacylacetat (Fp. 46°) ergab keine vollständige

Trennung, sodaß auch hier eine säulenchromatographische Reinigung der Destillate erfolgen musste, welche die Ansatzgröße begrenzt (44g Rohprodukt erforderten 7 Säulentrennungen).

Die $LiAlH_4$-Reduktion der Phenacylacetate verlief problemlos. Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen für die Reduktion der freien Mandelsäuren gefunden waren (Molverhältnis $LiAlH_4$:Substrat = 2.6:1 ; 2-3 h rückflußkochen in Ether), konnte auf eine Aktivierung der Carboxylgruppe durch Veresterung[312] verzichtet werden. Die unreagierten Mandelsäuren werden am einfachsten durch Ausschütteln mit Na_2CO_3-Lösung abgetrennt; ihre Recyclisierung[90] erscheint angesichts der erzielten Ausbeutesteigerung von 43%[90] auf über 80% nicht mehr lohnend.

Da die Acetophenone in ausreichender Menge verfügbar waren, fanden sie auch zur Darstellung entsprechender Mandelsäuren Verwendung. Eine Vorschrift für para-Brommandelsäure[313] erbrachte für ortho-Brommandelsäure 44% Reinausbeute, bezogen auf ortho-Bromacetophenon. Der Mechanismus dieser klassischen Reaktion erinnert formal an eine Benzilsäureumlagerung. Da die Reaktion beim sterisch stark gehinderten Mesitylderivat nicht abläuft[314], wurde auf den einleitenden Angriff eines Hydroxylions an die Carbonylgruppe geschlossen[314]. Unseres Erachtens zeigt die Überführung des ortho-Bromacetophenondibromids in ortho-Brommandelsäure den intramolekularen Verlauf der Reaktion, und die intramolekulare Verschiebung eines formalen Oxidationsäquivalents vom ß-C zum α-C läßt auf eine hierzu gegenläufige Phenoniumwanderung schließen.

Alternativ zur vielstufigen Synthese von o-Brommandelsäure aus Anthranilsäure wurde nach einem schnelleren Weg Ausschau gehalten. Die Darstellung aus o-Brombenzaldehyd nach der Cyanhydrinmethode[315,316] ist aufwendig und nicht ungefährlich, aber die Anwendung der Phasentransferkatalyse[317] erschien vielversprechend. Tatsächlich wurde in 2 Tagen aus 18g o-Brombenzaldehyd über die rohe o-Brommandelsäure durch $LiAlH_4$-Reduktion 3g reines o-Bromphenylglykol erhalten. Die freie Säure ließ sich auch durch Kristallisation reinigen, aber die Ausbeute (14%) war im Vergleich zu den p-substituierten Mandelsäuren erniedrigt. Die IR-Spektren der auf diesen neuen Wegen dargestellten o-Brommandelsäuren sind identisch (siehe Abb.40):

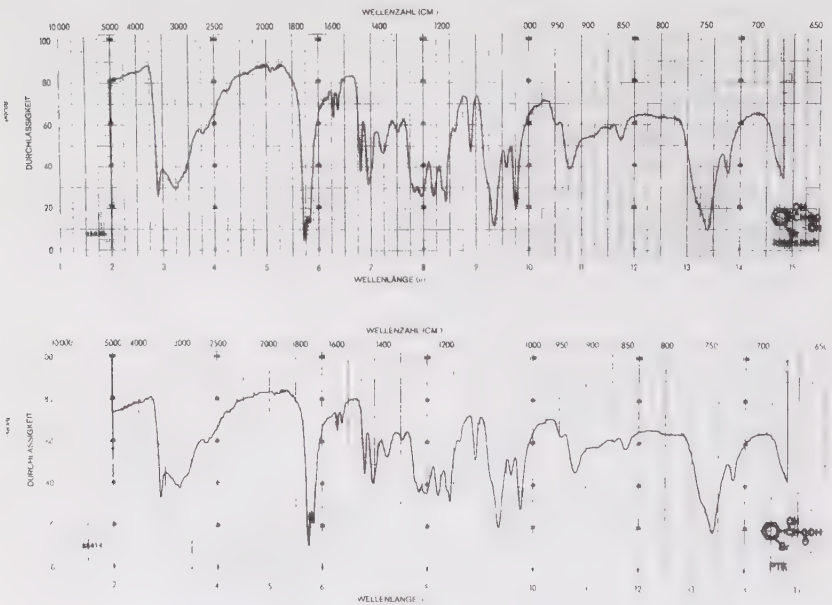


Abb.40: IR-Spektren von o-Brommandelsäure:
oben: aus o-Bromacetophenon (klassisch)
unten: aus o-Brombenzaldehyd (PTK)

6.2. Optisch aktive Arylglykole

6.2.1. Synthesen mit Saccharomyces cerevisiae

In einer 1839 in Liebigs Annalen erschienenen Satire[318] über "Das enträtselte Geheimnis der geistigen Gährung" beschreibt ein gewisser S.C.H.Windler (F.Wöhler), wie Bierhefe sich zu kleinen Tierchen entwickelt, die durch ihren mit Borsten besetzten Saugrüssel Zucker fressen und aus dem Darmkanal Weingeist, aus den Harnorganen Kohlensäure entleeren. Die "mechanistische" Auffassung Liebigs ist unterdessen längst mit der "vitalistischen" Theorie verschmolzen, und heute zweifelt der Chemiker nicht daran, daß Mikroorganismen (wie es J.Liebig am 18.11.1838 in einem Brief an seinen Freund F.Wöhler scherzhaft ausdrückte), als "chemische Fabriken", d.h. zur Durchführung spezifischer Umsetzungen angewendet werden können[319].

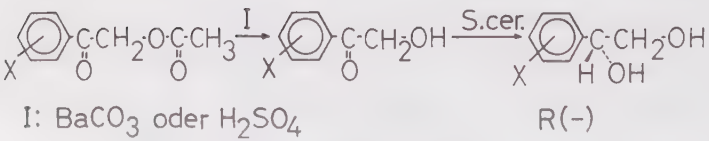
Biochemische Prozesse tragen zur Vermehrung der Chiralität bei, indem sie aus achiralen oder racemischen Vorstufen optisch aktive Substanzen hoher Enantiomerenreinheit bereiten. Durch chemische Umsetzung kommerziell erhältlicher Naturprodukte ("chiral pool")[320] wurden bereits zahlreiche optisch aktive Verbindungen dargestellt. Die unmittelbare Nutzung enzymatischer Prozesse in der Präparativen Organischen Chemie steht jedoch bis jetzt noch in keinem Verhältnis zu den potentiellen Möglichkeiten dieser Methoden[321].

Den Vorteilen dieser Reaktionen, wie Selektivität und milde Bedingungen, stehen allerdings auch Nachteile gegenüber, z.B. ist bei präparativen Reduktionen mit Dehydrogenasen die

Recyclisierung der kostbaren Coenzyme mit Schwierigkeiten verbunden[321], und zur Aufzucht bestimmter Mikroorganismen in Reinkultur sind spezielle Apparaturen und Arbeitstechniken[66] erforderlich. Eine günstige Alternative ist der Einsatz einer Ruhekultur von kommerziell erhältlicher Bäckerhefe (Saccharomyces cerevisiae), eines industriellen Großprodukts von konstanter Qualität, das nur sehr geringe Mengen an bakteriellen Verunreinigungen enthält[322] und eine Vielzahl von nützlichen Reaktionen eingeht[319,323].
Wenn auch gelegentlich Reinkulturen bestimmter Stämme von Saccharomyces cerevisiae zur Anwendung kamen, so wurde in der vorliegenden Arbeit davon abgesehen, da verschiedene industrielle Produkte (Frey, Linco, DHW-Vital) keine signifikanten Unterschiede[324] in den Ergebnissen erkennen ließen; lediglich der Frischezustand der Hefe scheint für das Erzielen guter Ausbeuten wichtig zu sein.

Schema VIII: Mikrobiologische Synthese optisch aktiver Arylglykole

(X=H, p-F, p-Cl, p-J, p-Br, m-Br, o-Br)



Die mikrobiologische Synthese der optisch aktiven Arylglykole (siehe Schema VIII) erfolgte durch asymmetrische Reduktion der prochiralen Carbonylgruppe entsprechender Hydroxyketone, die durch Esterhydrolyse aus den oben beschriebenen ringsubstituierten Phenacylacetaten dargestellt wurden. Diese Verseifung ist nicht einfach durchzuführen, da die gebildeten Aroylcarbinole (α-Hydroxyacetophenone) gegen Säuren und Basen labil sind. Die $BaCO_3$-Methode[310] ergibt nur mäßige Ausbeuten (X = p-Br: 36%) und wurde bei späteren Versuchen zugunsten der sauren Verseifung (1% H_2SO_4 in H_2O) aufgegeben. Die Anwendung dieser Methode[325] wurde für X = p-Br (Ausb. 80%) durch DC-Kontrolle optimiert (18 h, 100°).

Beim Umkristallisieren des gebildeten Carbinols aus Ethanol muß auf starkes Erwärmen verzichtet werden, da andernfalls durch Reaktion mit dem Lösungsmittel zahlreiche Nebenprodukte gebildet werden. Aus stereochemischen (!) Gründen (siehe unten) müssen auch die letzten Spuren von eventuell unumgesetztem Ester sorgfältig entfernt werden (Kontrolle: DC, Fluoreszenzlöschung). Die Carbinole mit X = m-Br, o-Br wurden nach unserer Kenntnis erstmals dargestellt.

Zur Synthese von optisch aktivem p-Bromstyroloxid (siehe unten) wurden beträchtliche Mengen an p-Bromphenylglykol hoher Enantiomerenreinheit benötigt. Die Übertragung der bekannten Reduktion aliphatisch substituierter Hydroxyketone mit fermentierender Hefe[326,327] auf p-Brombenzoylcarbinol schien mit Schwierigkeiten verbunden zu sein: Die destillative Isolierung der aliphatischen Glykole[326] ist nicht anwendbar, und die Bromverbindung könnte gegen Hefe toxisch

wirken (Bromessigester töten die Hefe[328], und Jodacetat[329] wird bei Fruchtsäften als gärungshemmender Zusatz verwendet[53]).

Gab man jedoch zu einer heftig fermentierenden Mischung von 300g Hefe, 400g Saccharose und 6 l Wasser das pulverisierte oder in Ethanol gelöste Substrat (X = p-Br, 9.0g), so war keine merkliche Abnahme der CO_2-Entwicklung festzustellen, und nach 2-3 Tagen war die Gärung in der Regel beendet. Da sich die Filtration der Hefe oder das Abdestillieren des Wassers[326] als nicht praktikabel erwies, wurde die Mischung mit Ether extrahiert. Fuselöle und Geruchsstoffe wurden durch Codestillation mit Wasser entfernt. Kristallisation des rötlichen Rückstands lieferte neben farblosen Nadeln rötliche Blättchen, die aus heißem ethanolfreiem (!) $CHCl_3$ abfiltriert wurden und sich in wäßriger Sodalösung auflösten. Die Identität dieser Substanz konnte nicht geklärt werden. Die rötliche Färbung ist wohl auf Carotinoide[330] zurückzuführen, die von Mikroorganismen zum Schutz gegen Photooxidation gebildet werden können[66]. Die farblosen Nadeln wurden als p-Bromphenylglykol identifiziert und die Aufarbeitungsmethode wurde durch Perforation mit Ether und mehrstufiges Verteilen zwischen Sodalösung und Ether optimiert. Mit dem obengenannten Ansatz wurde eine Reinausbeute von 92% erzielt. Wurde das Gewichtsverhältnis: Substrat:Hefe (Trockengewicht) von 10% (siehe oben) auf 13% bzw. 16% erhöht, so wurden Ausbeuten von 91% bzw. 80% erhalten; p-Brombenzoylcarbinol war nur in Spuren nachweisbar (genauere Daten könnten durch Zumischen des racemischen Glykols zu einem Aliquot des Reaktionsgemisches

und nachfolgender Enantiomerenanalyse erhalten werden, falls das chirale biologische Material keine Verfälschung der Werte bedingt).

GC-Analyse des kristallinen (-)-p-Bromphenylglykols (Gesamtausbeute 63g) zeigte kaum nachweisbare Spuren des Antipoden (ee > 99.9%). Daraufhin wurde die Methode auch auf andere Halogensubstituenten angewandt (siehe Tab.7).

Tab.7: Reduktion der halogensubstituierten Aroylcarbinole mit Saccharomyces cerevisiae zu Arylglykolen

Ansatz [g]		Reinausb.		Eigenschaften	
X	Carbinol	Bem.	[%]	$^{d}[\alpha]_D^{20}$	Fp.
p-Br	9.0	[a]	92	-36.4°	106°
m-Br	1.4	[a]	70	-27.5°	45°
o-Br	24.5	[b]	55	[e] -64.0°	30°
p-F	13.0	[b,c]	46	-42.4°	65°
p-Cl	5.6	[a]	78	-54.8°	84°
p-J	2.0	[a]	50	-33.5°	123°

Bemerkungen:

[a] Carbinol in der Mutterlauge in Spuren nachgewiesen

[b] Carbinol in der Mutterlauge angereichert

[c] Rohausb.: Carbinol + Glykol = 84%

[d] c = 1, Aceton

[e] Fraktion höchster Enantiomerenreinheit

Der tatsächliche Einfluß des Halogenatoms auf die Reinausbeute ist schwierig abzuschätzen, da hier auch chemische Beständigkeit, Ansatzgröße und Kristallisationsneigung der Verbindungen zu betrachten sind. Allein für X = p-F wurde eine signifikante Hemmung der Reduktion beobachtet (Rohausb.: Carbinol + Glykol = 84%, Reinausb.: Glykol = 46%). Wurde die Stellung des Bromatoms im Ring variiert, so unterschied sich X = m-Br nicht wesentlich von X = p-Br, wogegen die Ausbeute bei X = o-Br infolge sterischer Hinderung[331] erniedrigt war.

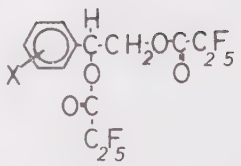
Die geringe Toxizität des aromatisch gebundenen Halogens im Vergleich zu bestimmten aliphatischen Halogenverbindungen kann dadurch erklärt werden, daß eine spezifische Desaktivierung der Enzyme durch Alkylierung der SH-Gruppen[333,334] hier nicht stattfinden kann. Der einzige uns bekannte Fall einer schädlichen Wirkung von Halogenaromaten auf Hefe ist die Inhibition der Zellteilung durch p-Fluorphenylalanin[335].

Die Reduktion des unsubstituierten Benzoylcarbinols lieferte ungünstigere Ergebnisse. Aus dem Rohprodukt (71%) eines Ansatzes von 5.2g wurden 53% Glykol und 14% Carbinol isoliert. Wurde der Hefeanteil erhöht, so sank die Ausbeute weiter ab. Die höhere Rückgewinnungsrate der Halogenderivate könnte daher auf den geringeren biologischen Abbau des Phenylrings zurückgeführt werden; außerdem wird die Geschwindigkeit der enzymatischen Reduktion der Carbonylgruppe durch elektronenziehende Substituenten erhöht[8].

Während Pondaven-Raphalen[336] keine (?!) Reduktion von Benzoylcarbinol mit Hefe beobachtete, erzielten Ridley et al.[58] eine Ausbeute von 45%. Da aber die optische Rotation vom umkristallisierten Produkt bestimmt wurde und das irrtümlich verwendete Lösungsmittel Aceton nicht den Literaturbedingungen entsprach (nicht "Aceton[337]"[58], sondern Ethanol[337]; in Aceton liegen keine Vergleichswerte vor), sind auf dieser Basis weder Aussagen zur Absolutkonfiguration, noch zur Enantiomerenreinheit möglich.

Nach Abb.8d (S.48) kann dem so dargestellten Phenylglykol die R-Konfiguration zugeordnet werden. Das umkristallisierte Produkt ist von hoher Enantiomerenreinheit (>99.9% ee). Der Literaturdrehwert $[\alpha]_D^{20} = -51.9^o$ (c=0.77/Benzol)[312] wird im Rahmen des polarimetrischen Meßfehlers (hier etwa 2%, siehe Anhang) bestätigt: $[\alpha]_D^{20} = -52.2^o$ (c=0.77/Benzol). Auch die umkristallisierten m- und p-Halogenphenylglykole von Tab.7 erwiesen sich als fast vollständig enantiomerenrein (siehe Abb.41).

Da es sich aber gezeigt hatte, daß Arylglykole bei der Kristallisation häufig eine Enantiomerenanreicherung erfahren, wurde die tatsächliche Enantiomerenzusammensetzung des Reduktionsprodukts direkt aus dem getrockneten Etherextrakt der Reaktionsmischung bestimmt. Für das Phenylglykoldiperfluorpropionat (X = H) wurde aus 7 Messungen (Tab. siehe Exp. Teil) ein Mittelwert von (99.19 $\pm$ 0.08)% ee erhalten. Für X = p-Br (siehe Abb.42) wurde eine Enantiomerenreinheit von 99.4% ee, für X = m-Br von 99.1% ee gemessen.



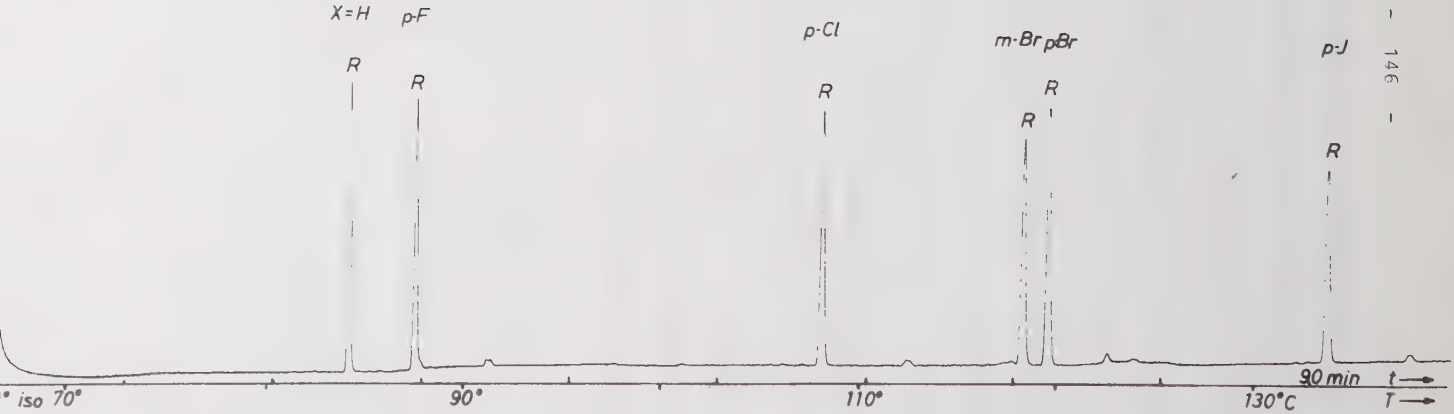


Abb.41: Zur Enantiomerenreinheit von umkristallisierten Arylglykolen, die durch Hefereduktion von Aroylcarbinolen erhalten wurden (siehe Tab.7; chromat. Bed. siehe Abb.9a, S.51).

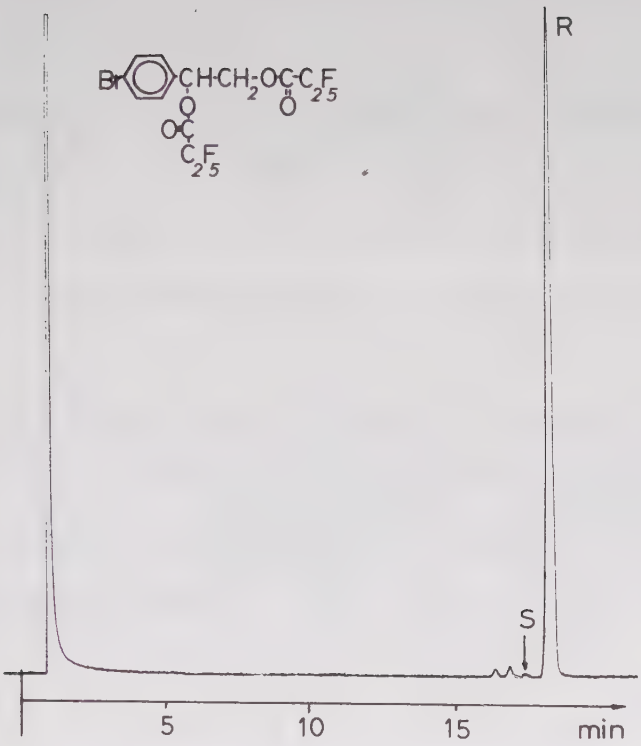


Abb.42: Zur Enantiomerenreinheit (99.4% ee) des nicht umkristallisierten Reduktionsprodukts von p-Brombenzoylcarbinol mit Hefe;"Chirasil-Val",110°C,0.4at H_2.

Da das o-Bromderivat an "Chirasil-Val" keine Aufspaltung erfährt (siehe S.53), wurde das Glykol ohne Kristallisation in o-Bromstyroloxid überführt, dessen NMR-spektroskopisch mit $Yb(hfbc)_3$ bestimmte Enantiomerenreinheit auf eine Enantiomeren-

ausbeute der mikrobiologischen Reduktion von etwa 85 - 90% ee schließen läßt. Das o-Bromphenylglykol zeigt weitere Anomalien: Während der Schmelzpunkt der racemischen Arylglykole in der Regel 2 - 10°C unterhalb der reinen Antipoden liegt, schmilzt für X = o-Br das Racemat 89° höher als die Fraktion höchster Enantiomerenreinheit, und bei der Kristallisation der angereicherten Mischung aus $CHCl_3$ erfolgt eine Enantiomerenabreicherung des Bodenkörpers gegenüber der Lösung. Daher wurden zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung alle kristallinen Fraktionen eingesetzt.

Um den Einfluß der α-Hydroxygruppe in Benzoylcarbinol auf die Enantiomerenausbeute zu untersuchen, wurden auch Phenacylacetat (α-Acetoxyacetophenon) und Acetophenon der Reduktion durch Saccharomyces cerevisiae unterworfen.

Aus 2.0g Phenacylacetat wurde nach Perforation mit Ether eine Rohausbeute von 1.0g (50%) erhalten. Säulenchromatographie ergab 0.10g (5%) unreagiertes Phenacylacetat (Fraktion I), 0.60g (30%) Phenylglykolmonoacetat (Fraktion II) und 0.30g (15%) Phenylglykol (Fraktion III). Abb.43(oben) zeigt die IR-spektroskopische Zuordnung des Hydroxyesters (Fraktion II). Benzoylcarbinol als weitere mögliche Hydroxycarbonylverbindung (siehe Abb.43,unten) konnte im Reaktionsprodukt nicht nachgewiesen werden. KBr-Preßlinge von mikrobiologisch gewonnenem Phenylglykol und Phenylglykol aus R-Mandelsäure lieferten identische IR-Spektren, aber das Spektrum des racemischen Phenylglykols zeigte signifikante Abweichungen (siehe Abb.44), die auf diastereomorphe Packungseffekte zurückzuführen sind.

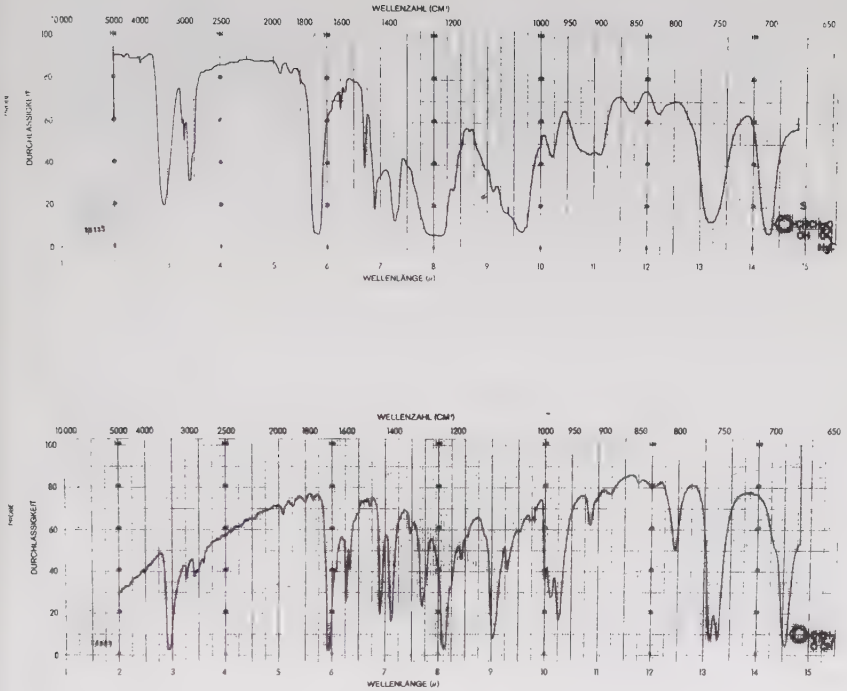


Abb.43, oben: IR-Spektrum (KBr) von Phenylglykolmonoacetat (II)
unten: IR-Spektrum (KBr) von Benzoylcarbinol.

Um Racemisierung zu vermeiden, wurde das Monoacetat mit $LiAlH_4$ in Phenylglykol überführt, dessen Diperfluorpropionat eine Enantiomerenreinheit von 80.3% ee aufwies (siehe Abb.45,links). Während die mikrobiologische Reduktion des α-Hydroxyketons Benzoylcarbinol bevorzugt R-Phenylglykol ergab, lieferte das entsprechende Acetat den S-Antipoden im Überschuß.

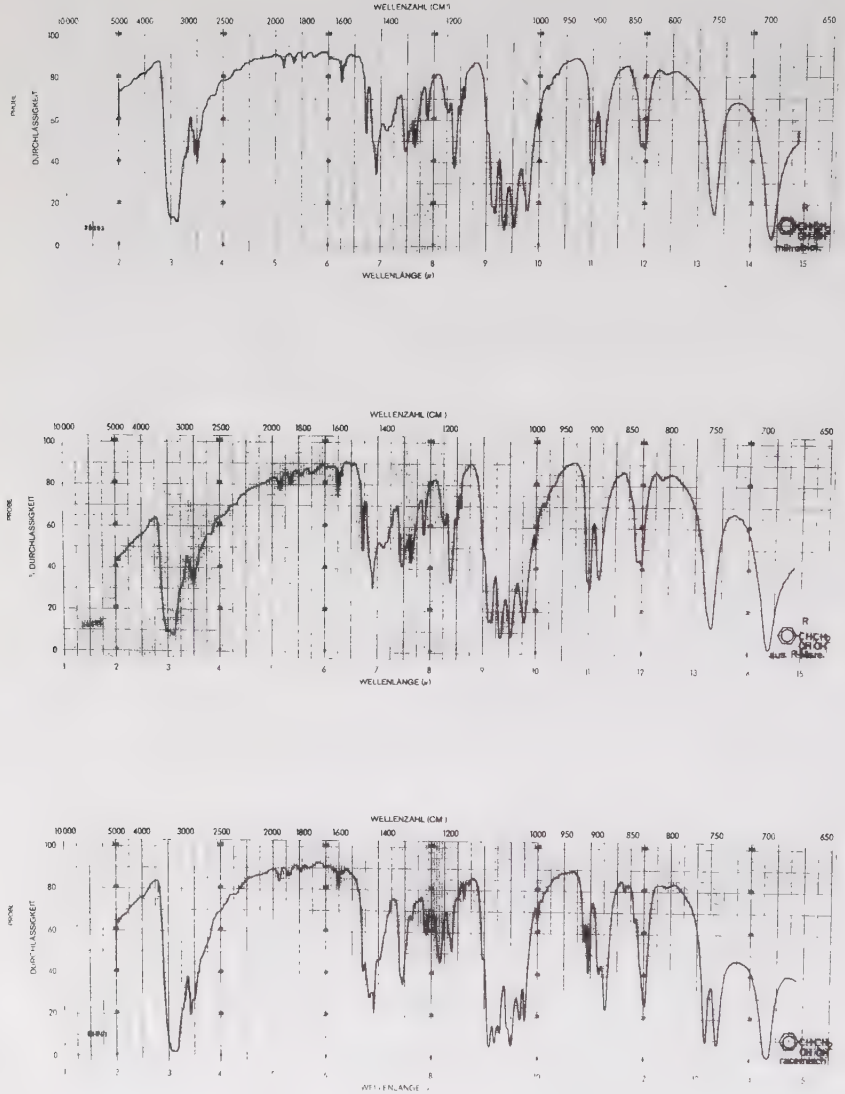


Abb.44: IR-Spektren (KBr) von Phenylglykol; oben: mikrobiologisches Produkt; Mitte: R-Antipode, aus R-Mandelsäure; unten: Racemat.

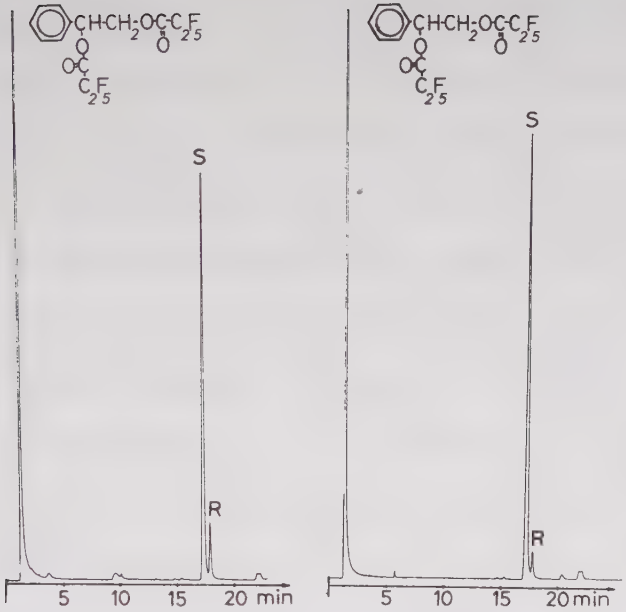
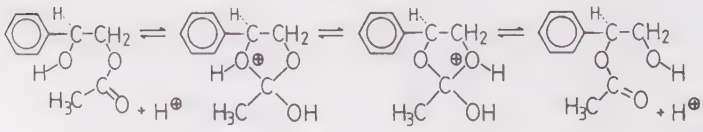


Abb.45: Zur Enantiomerenreinheit der Reduktionsprodukte von Phenacylacetat mit Hefe;
links: aus Phenylglykolmonoacetat (Fraktion II)
rechts: aus Phenylglykol (Fraktion III).

Da das Glykol durch Kristallisation praktisch enantiomerenrein erhalten werden kann, sind aus Phenacylacetat durch Esterspaltung und Reduktion mit Saccharomyces cerevisiae je nach Reaktionsfolge beide Antipoden des Phenylglykols zugänglich.

Das Phenylglykol von Fraktion III enthielt ebenfalls den S-Antipoden im Überschuß (siehe Abb.45, rechts). Daraus folgt, daß die Acetylgruppe zum größten Teil nach der Reduktion der Carbonylgruppe abgespalten wurde. Die gegenüber dem Phenylglykolmonoacetat erhöhte Enantiomerenreinheit von 92.2% ee läßt auf die Beteiligung von Esterasen schließen, wobei der S-Antipode des Monoacetats schneller verseift wurde.
Wird die Acetylgruppe vor der Reduktion abgespalten, so erniedrigt sich zwar die Enantiomerenreinheit des Phenylglykols, nicht aber die des Monoacetats, da die erneute Veresterung des Glykols bei der Reduktion von Benzoylcarbinol nicht beobachtet wurde. Dagegen erfolgt die intramolekulare reversible Verschiebung der Acylgruppe in Phenylglykolmonoestern bereits unter milden Bedingungen[312]. Tatsächlich zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum der Fraktion II im Bereich des benzylischen Protons zwei Signalgruppen zu je vier Linien (d x d, die Protonen der CH_2-Gruppe sind diastereotop), die den Isomeren Phenylglykol-β-acetat (4.90 ppm, 91%) und Phenylglykol-α-acetat (5.23 ppm, 9%) zugeordnet wurden. Die quantitative Auswertung erfolgte durch Auswiegen der gespreizt ausgeschriebenen, mehrfach xerokopierten und ausgeschnittenen Signale (siehe Abb.46). Da die C–O-Bindung am Asymmetriezentrum weder bei der säure- noch bei der basenkatalysierten Acylwanderung angetastet wird[312,338], verläuft dieser Prozeß ohne Racemisierung[312,339]:



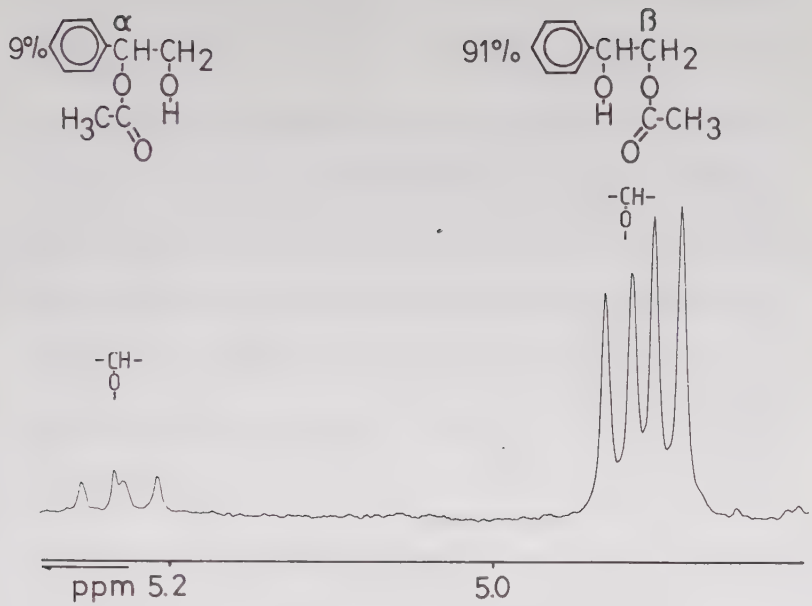


Abb.46: ^{1}H-NMR-Spektrum von Fraktion II; gespreizter Ausschnitt zur Bestimmung von Phenylglykol-β-acetat (91%) und Phenylglykol-α-acetat (9%).

Acetophenon wird durch Hefe nur langsam und unvollständig reduziert[332,340,341]. Die beträchtlichen Differenzen in den berichteten optischen Reinheiten[340,341] wurden auf Kontaminierung durch Fuselöle zurückgeführt[341], aber Racemisierung ist unter den drastischen Aufarbeitungsbedingungen[340] nicht auszuschließen.

Daher wurde die Enantiomerenreinheit des gebildeten α-Phenylethanols mit einer direkten Methode bestimmt, um die Enantiomerenausbeute der Acetophenonreduktion mit den Ergebnissen

des α-Hydroxy- bzw. α-Acetoxyderivats korrelieren zu können; Reaktionsansatz und Aufarbeitung wurden unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt. Die Verzögerung der Fermentation und die schleimartige Konsistenz der Hefe sind offenbar eine Folge der Toxizität[342] des Acetophenons. Nach der extraktiven Aufarbeitung wurde das Rohprodukt im Vakuum destilliert, um thermische Racemisierung[343] zu vermeiden. Ein 10g-Ansatz lieferte 5.6g Destillat, das 88.2% Acetophenon und 11.5% α-Phenylethanol enthielt (Ausbeute 6.5%). Säulenchromatographie ergab 0.45g (4.4%)S-(-)-α-Phenylethanol, $[\alpha]_D^{23} = -31.2^{\circ}$ (unverdünnt), $[\alpha]_D^{23} = -32.3^{\circ}$ (c = 4.74/CH_3OH), optische Reinheit 74%[344] bzw. 71%[345]; die Absolutkonfiguration ist durch chemische Korrelation mit Hydratropsäure gesichert[346].

Die Enantiomeren von α-Phenylethanol oder dessen Perfluorpropionat konnten an "Chirasil-Val" nicht aufgetrennt werden (siehe S.56). Da Dipeptidphasen aber auch zur Trennung von Diastereomeren besonders gut geeignet sind[347], erfuhren die diastereomeren (R,S)-α-Phenylethyl-S-α-chlorisovaleriate[348] an "Chirasil-Val" eine beträchtliche Aufspaltung (α = 1.56 bei 120°C, gegenüber α = 1.04 an SE 30 bei 150°C[348]).

Die Nachteile der Diastereomerenmethode sind bekannt[349]. Unter Vernachlässigung sämtlicher Fehlerquellen errechnet sich aus dem Diastereomeren-Peakverhältnis von (6.23 ± 0.05) : 1 (aus 3 Messungen) eine Enantiomerenreinheit des α-Phenylethanols von (72.3 ± 0.2) %ee. Enthielte das chirale Hilfsreagens S-α-Chlorisovalerylchlorid aber 1% des R-Antipoden, so errechnete sich stattdessen 73.8 %ee (siehe Anhang). Die Darstellung der S-α-Chlorisovaleriansäure durch Diazotierung von L-Valin

(» 99.9 %ee) erfolgte analog zum L-Alanin[103], für das eine maximale Racemisierung von 2.7% beobachtet worden war (siehe S.17).

Eine bisher wenig beachtete Fehlerquelle ist die unterschiedliche Flüchtigkeit[79] der Diastereomeren, da die Reagensüberschüsse nach der Derivatisierung durch Abblasen mit N_2 entfernt werden. Zur Kontrolle wurde dieser Vorgang mit der Ethylacetatlösung der Probe wiederholt. Es war eine meßbare Verschiebung des Peakverhältnisses eingetreten: (6.36 ± 0.11):1 (aus 2 Messungen); die auf dieser Basis berechneten Enantiomerenreinheiten des α-Phenylethanols sind (72.8 ± 0.4) %ee bzw. 74.3 %ee.

6.2.2. Untersuchungen zur Absolutkonfiguration der Arylglykole

6.2.2.1. Klassische Racematspaltungen; Enantiomerenreinheit von Mandelsäuren

Sämtliche durch Reduktion von Aroylcarbinolen mit Saccharomyces cerevisiae erhaltenen Arylglykole zeigen eine negative optische Rotation bei der Na-D-Linie (siehe Tab.7,S.143). Die Perfluorpropionate eluieren an "Chirasil-Val" stets nach ihren Antipoden (siehe Abb.9b,S.52; das o-Bromderivat bleibt von dieser Betrachtung ausgenommen). Bereits durch diese Korrelationen mit R-(-)-Phenylglykol kann den strukturell eng verwandten m- und p-Halogenphenylglykolen die R-Konfiguration zugeordnet werden. Zur zusätzlichen Beweisführung wurde die Absolutkonfiguration von o-, m- und p-Bromphenylglykol mit weiteren Methoden bestimmt.

Die Darstellung beider Antipoden von p-Bromphenylglykol durch $LiAlH_4$-Reduktion von S-(+)- bzw. R-(-)-p-Brommandelsäure bietet eine potentiell interessante Alternative zur mikrobiologischen Synthese. Darüberhinaus ermöglicht sie die chemische Korrelation des Glykols mit R-(-)-p-Brommandelsäuremethylester, dessen Absolutkonfiguration nach Pirkle[350] aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum in (+)-α-(1-Naphthylethyl)amin als optisch aktivem Solvens abgeleitet wurde[351]. Da die klassische Racematspaltung von p-Brommandelsäure mit dem gefährlichen Kontaktgift[352] (-)-Ephedrin nur 0.27g des R-(-)-Enantiomeren lieferte[316], wurde zur Gewinnung der beiden Antipoden im präparativen Maßstab nach einer geeigneteren Base gesucht.

Racemisches α-Phenylethylamin (α-Methylbenzylamin)[353] wird am einfachsten mit R.R-Weinsäure gespalten[354]. Nach unseren Erfahrungen sollte das in Methanol schwerer lösliche S-α-Phenylethylammonium-R.R-hydrogentartrat in klaren, bis 1 cm langen Kristallen anfallen, da andernfalls Mischkristallbildung eintreten kann. Das Salz wurde noch zweimal umkristallisiert, ohne daß sichere Anzeichen für eine weitere Diastereomerenanreicherung erkennbar waren. Sowohl die optische Rotation als auch der Schmelzpunkt des Salzes erwiesen sich als zu ungenau, und die Polarimetrie des partiell zurückgewonnenen Amins wäre darüberhinaus sehr aufwendig, da sie dessen chemische Reinheit voraussetzen würde. Die gaschromatographische Enantiomerenanalyse des Perfluorpropionamids an "Chirasil-Val" erlaubte dagegen den einfachen und empfindlichen Nachweis des Antipoden bei sehr geringem Bedarf an ungereinigter Substanz. Das PFP-Derivat des destillierten S-(-)-α-Phenylethylamins

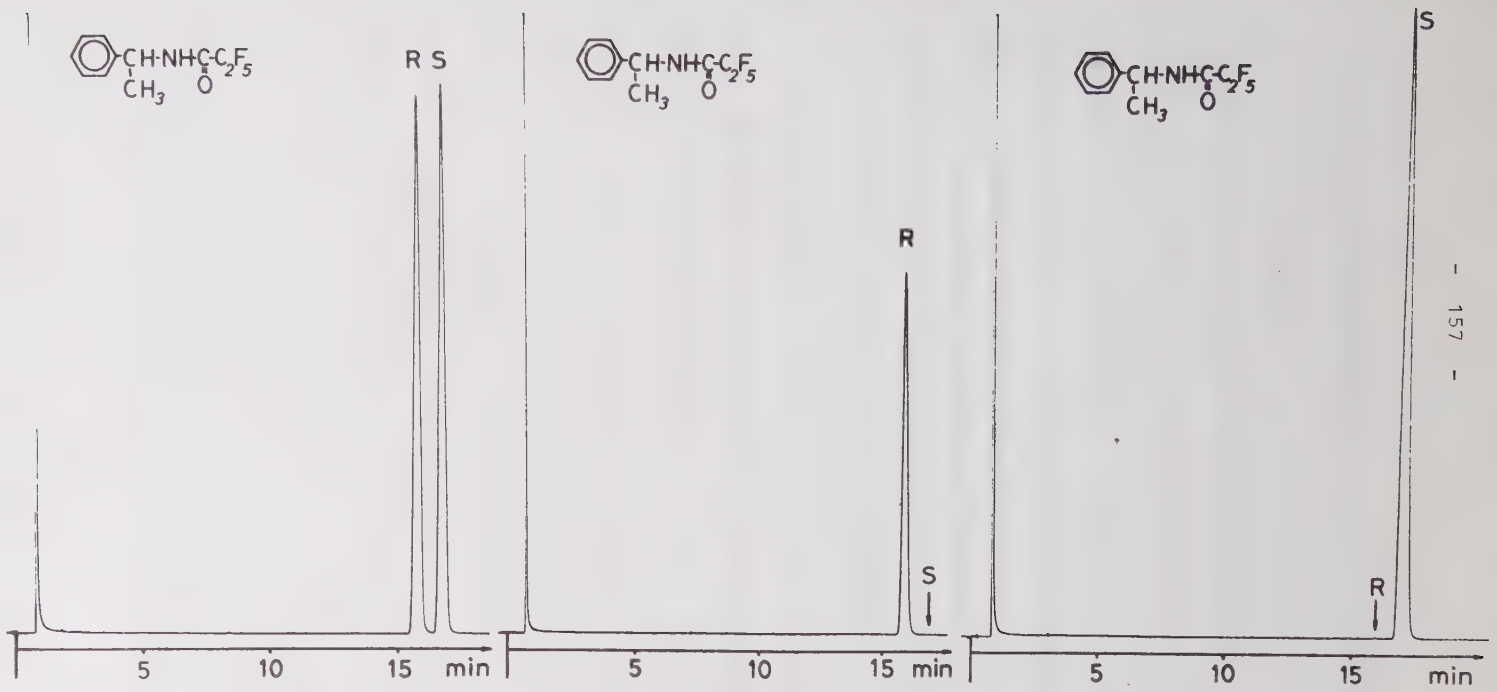


Abb.47: Zur Enantiomerenreinheit von α-Phenylethylamin; links: Racemat; Mitte: R-(+)-Antipode; rechts: S-(-)-Antipode (chromat.Bed. siehe Abb.12,S.57).

erwies sich als fast 100% enantiomerenrein (siehe Abb.47, rechts.

Von zahlreichen publizierten Drehwerten[355] wurden die Werte $[\alpha]_D^{15} = +40.67^o$ (unverdünnt)[356] und $[\alpha]_D^{22} = -40.3^o$ (unverdünnt)[354] am besten angenähert: $\alpha_D^{15} = -38.87^o$, $d_4^{15} = 0.956$[354], $[\alpha]_D^{15} = -40.66^o$ (unverdünnt) und $\alpha_D^{22} = -38.08^o$, $d_4^{22} = 0.950$[354], $[\alpha]_D^{22} = -40.08^o$ (unverdünnt). Offensichtlich resultieren die Abweichungen aus Bestimmungsfehlern der optischen Rotation.

Aus der Mutterlauge wurde angereichertes R-(+)-α-Phenylethylamin in einer optischen Reinheit von 60% erhalten. Der R-Antipode wurde durch dreimaliges Umkristallisieren des Hydrogensulfats[354] vom Racemat befreit. Im Gaschromatogramm des PFP-Derivats (siehe Abb.47,Mitte) war der S-Antipode nicht nachweisbar (Enantiomerenreinheit $\approx$100%). Daraus kann außerdem geschlossen werden, daß weder beim Aufbewahren des Amins über KOH (1 Tag,20°C), noch bei der Destillation (70°C), noch bei der Reaktion mit PFP-Anhydrid (10 min,110°C) eine meßbare Racemisierung erfolgte. Die spezifische optische Rotation des reinen Amins wich um 0.3% vom Antipoden ab: $[\alpha]_D^{22} = +40.2^o$ (unverdünnt).

Da nunmehr beide Antipoden der Base in sehr hoher Enantiomerenreinheit zur Verfügung standen, wurden sie zur Spaltung der p-Brommandelsäure in wäßriger Lösung eingesetzt. Angesichts der zahlreichen möglichen Schwierigkeiten[45] muß es als Glücksfall bezeichnet werden, daß bereits dieser erste Versuch zum Erfolg führte.

Auch hier war die gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenreinheit anderen Methoden überlegen (Tabelle siehe

Exp.Teil). Die Anwendung von Mandelamidderivaten[203] (z.B.siehe S.107) erschien aber ungeeignet, da die Darstellung des Amids von beträchtlicher Racemisierung begleitet wird[248], während nach $LiAlH_4$-Reduktion derselben Mandelsäurefraktion nur Spuren des Antipoden nachweisbar waren (vgl.Abb.8b,S.48). Dabei wurde eine einfache Routinemethode entwickelt, um mg-Proben der verschiedenen Fraktionen von α-Phenylethylammonium-p-brommandelat in p-Bromphenylglykol zu überführen, das wie üblich als Diperfluorpropionat analysiert wurde.

30g racemische p-Brommandelsäure ergab mit S-α-Phenylethylamin 57% (bezogen auf die Gesamtmenge) S-α-Phenylethylammonium-S-p-Brommandelat (Fraktion I) mit 60.7 %ee (des p-Brommandelats). Zweimaliges Umkristallisieren lieferte 49% Fraktion II, 89.2 %ee, bzw. 32% Fraktion III, 94.8 %ee. Nach Freisetzen der p-Brommandelsäure mit HCl und Kristallisation aus Wasser und aus Benzol wurden 43% (6.5g) des eingesetzten S-Antipoden zurückgewonnen; $[\alpha]_D^{20} = +117^o$, $[\alpha]_{578}^{25} = +121^o$ (jeweils c = 0.6/Aceton) [Lit.[316] $[\alpha]_{578}^{25} = -115^o$ (c = 0.6/Aceton) für den Antipoden].

Durch $LiAlH_4$-Reduktion wurde S-p-Bromphenylglykol dargestellt, das nach dem Umkristallisieren nur Spuren des R-Antipoden enthielt. Das Elutionsverhalten an "Chirasil-Val" und der Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +37.5^o$ (c = 1/Aceton) bestätigen die R-Konfiguration des (-)-p-Bromphenylglykols.

Aus den Mutterlaugen wurde 52% R-p-Brommandelsäure mit 54.6 %ee erhalten. Umsetzung mit R-α-Phenylethylamin ergab 35% (bezogen auf die Gesamtmenge) R-α-Phenylethylammonium-R-p-Brommandelat (Fraktion IV) mit 88.2 %ee, nach Umkristallisieren 29%

Fraktion V, 93.7 %ee. Nach zweimaliger Kristallisation der freigesetzten p-Brommandelsäure aus Benzol wurden umgerechnet 38% des eingesetzten R-Antipoden mit 99.4 %ee erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -115^o$ (c = 0.6/Aceton). Das eingesetzte Amin wurde in unveränderter Enantiomerenreinheit zurückgewonnen.

Die routinemäßige genaue Bestimmung der einzelnen Enantiomerenreinheiten bietet wertvolle Hinweise für eine weitere Optimierung. Im vorliegenden Fall wäre es ökonomischer, die Diastereomerentrennung nur bis >80 %ee durchzuführen (Fraktion II bzw.IV), da die weitere Enantiomerenanreicherung effektiver durch Kristallisation der p-Brommandelsäure aus Benzol erreicht wird.

Nur unter solchen Voraussetzungen wäre die klassische Racematspaltung der Mandelsäuren mit nachfolgender $LiAlH_4$-Reduktion eine echte Alternative zur mikrobiologischen Synthese der Arylglykole. Selbst im günstigsten Fall werden bei Racematspaltungen aber höchstens 50% des Racemats ausgenützt, und oft kann das gefundene System nicht ohne weiteres auf ein ähnliches Substrat übertragen werden.

Racemische o-Brommandelsäure war infolge der oben angeführten Synthesen in ausreichenden Mengen (22.9g) verfügbar, aber die Kristallisation der S-α-Phenylethylammoniumsalze in Wasser ergab nur eine geringe optische Aktivierung. Im zuerst auskristallisierten Salz war (-)-o-Brommandelat angereichert. Dessen optische Reinheit ging beim Umkristallisieren von 6% wieder auf 2% zurück. Daher wurde (+)-o-Brommandelsäure [5.2g, $[\alpha]_{578}^{20} = +9.1^o$ (c = 1/Aceton), Lit.[316] $[\alpha]_{578}^{25} = -141^o$ (c = 1/Aceton)] aus der ersten Mutterlauge freigesetzt.

Dreimalige Kristallisation aus Benzol führte aber statt der erwarteten Enantiomerenanreicherung[316] zu 3.6g Racemat. Als alle Hoffnungen schon begraben waren, schieden die vereinigten Mutterlaugen beim zufälligen Stehenlassen den (+)-Antipoden ab [46mg, $[\alpha]_{578}^{20}$ = +137° (c = 1/Aceton)].

Wie ist dieses überraschende Ergebnis zu erklären? Bereits 1899 fand Rimbach[358] am Beispiel der Mandelsäure die Nichtlinearität von optischer Rotation und "Enantiomerenreinheit" aufgrund der Wechselwirkung der Antipoden in der Lösung. Da auch die o-Brommandelsäure als echtes Racemat (1 : 1-Verbindung) kristallisiert[316], sind neben den unterschiedlichen Schmelzwärmen von Enantiomer und Racemat[316] auch die Konzentrationen der beiden Antipoden in der Lösung zu betrachten (andere Faktoren - wie z.B.Keimbildung - sind schwierig zu erfassen).

Die Enantiomerenreinheit von o-Brommandelsäure kann nicht gaschromatographisch wie bei der p-Bromverbindung bestimmt werden. Daher wurden die Methylester in Gegenwart von optisch aktiven Verschiebungsreagenzien NMR-spektroskopisch untersucht. Um Racemisierung zu vermeiden, erfolgte die Veresterung bei Raumtemperatur in Benzol/Methanol mit katalytischen Mengen H_2SO_4;die Reaktionszeit wurde durch DC-Kontrolle optimiert (2-3 Tage). Der racemische o-Brommandelsäuremethylester wurde durch Destillation gereinigt und charakterisiert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte nach Zugabe von $Yb(tfc)_3$ keine Aufspaltung der Estermethylgruppe, aber im aromatischen Bereich wurde bei zwei Protonen eine vollständige Enantiomerenaufspaltung erreicht (alle ^{1}H-NMR-Spektren mit chiralen Verschiebungsreagenzien sind in Kap. 9 zusammengefaßt). Daraufhin wurden 36mg des

(+)-Enantiomeren (siehe oben) analog umgesetzt, über Kieselgel filtriert und als Öl bei 0.01 Torr getrocknet. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ließ nach Zugabe von $Yb(tfc)_3$ keine Signale des Antipoden erkennen. Zum Vergleich wurde auch der racemische p-Brommandelsäuremethylester[359] dargestellt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte nach Zugabe von $Yb(tfc)_3$ ebenfalls charakteristische Aufspaltungen im aromatischen Bereich. R-(-)-p-Brommandelsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -83.7^\circ$ (c = 1/Aceton), wurde analog zum o-Brommandelsäuremethylester dargestellt. Unter der Voraussetzung, daß die Enantiomerenreinheit (93.7 %ee) dabei nicht verändert wird, läßt sich die optische Rotation des reinen R-Antipoden berechnen: $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ (c = 1/Aceton). Obwohl dieser Ester mehr als 3.1% des Antipoden enthält, konnte im ^{1}H-NMR-Spektrum nach Zugabe von $Yb(tfc)_3$ nur ein Enantiomer detektiert werden. Daher ist nicht auszuschließen, daß auch der Methylester der (+)-o-Brommandelsäure durch signifikante Anteile des Antipoden kontaminiert war.

6.2.2.2. CD-Untersuchungen

Optisch aktive acyclische 1.2-Diole liefern mit $Ni(acac)_2$ in CCl_4 (bzw. 0.2 M t-Butanol in CCl_4) einen induzierten Circulardichroismus (CD), der zur Bestimmung der Absolutkonfiguration herangezogen werden kann[240].

Abb.48 zeigt die CD-Spektren von $Ni(acac)_2$ mit (-)-Phenylglykol bekannter R-Konfiguration (oben) und (-)-o-Brom-, (-)-m-Brom- und (-)-p-Bromphenylglykol (unten). In allen vier Fällen wird ein negativer Cottoneffekt mit einem Maximum bei 312-313 nm beobachtet. Daher liegen auch die Bromphenylglykole in der R-Konfiguration vor, in Übereinstimmung mit den oben getroffenen Zuordnungen.

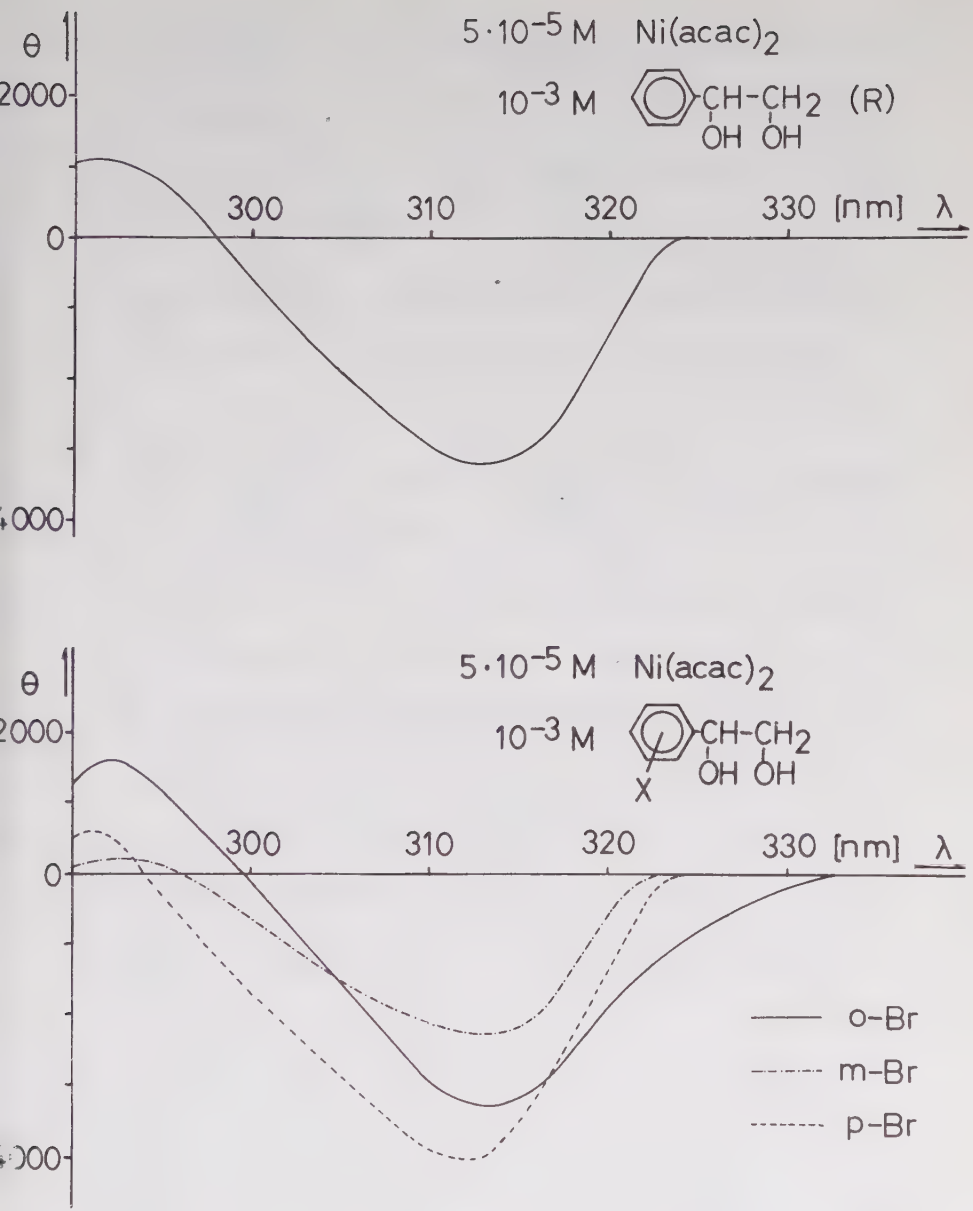


Abb.48: Induzierter CD der Arylglykole (10^{-3}M) mit $Ni(acac)_2$ ($5 \cdot 10^{-5}$M) und 0.2M t-Butanol in CCl_4. Gerät: Dichograph CD 185 (Jouan, Paris); Schichtdicke: 20 mm; Θ bezogen auf $Ni(acac)_2$.

Der induzierte CD wird einem oktaedrischen Nickelkomplex $Ni(acac)_2L_2$ zugeschrieben, in dem das 1.2-Diol (L_2) zweizähnig koordiniert wird; der Abbau des Trimeren $[Ni(acac)_2]_3$ über eine postulierte Zwischenstufe $[Ni(acac)_2]_n \cdot L_2$ wird durch t-Butanol begünstigt, das im Monomer nicht mit dem Diol konkurrieren kann[240].

Oktaedrische Komplexe mit drei zweizähnigen Liganden liegen in enantiomorphen Formen vor, die sich beim Blick auf die (pseudo-) dreizählige Achse als Linksschraube (Λ) oder Rechtsschraube (Δ) präsentieren. Wird die C_1-C_2-Bindung eines chiralen Arylglykolliganden (siehe Abb.49) parallel zu dieser Achse ausgerichtet, so resultieren vier Konfigurationsisomere, die in die Enantiomerenpaare $\Delta(\lambda)$,1R /$\Lambda(\delta)$,1S mit equatorialer und $\Lambda(\delta)$,1R / $\Delta(\lambda)$,1S mit axialer Einstellung der Arylgruppe eingeteilt werden können. Die Diederwinkel am Metallkomplex und am Chelatring tragen entgegengesetzte Vorzeichen, d.h. das S.125 eingeführte Prinzip der komplementären helicalen Chiralität ist auch hier erfüllt. Das R-konfigurierte Glykol bevorzugt die Einstellung der λ-Konformation (Abb.49, links oben), da in der δ-Konformation (Abb.49, rechts oben) ein energetisch ungünstiger[360] Van der Waals-Kontakt der axialen Arylgruppe mit einer Methylgruppe des acac-Liganden auftritt.

Außer den in Abb.49 gezeigten Komplexen sind noch weitere Möglichkeiten denkbar, die in untergeordneten Konzentrationen ebenfalls in der Lösung auftreten können; die Monokoordination des Diols induziert aber keinen CD-Effekt[240]. Die Diastereomeren $\Delta(\lambda)$ und $\Lambda(\lambda)$ lassen auf den ersten Blick keine

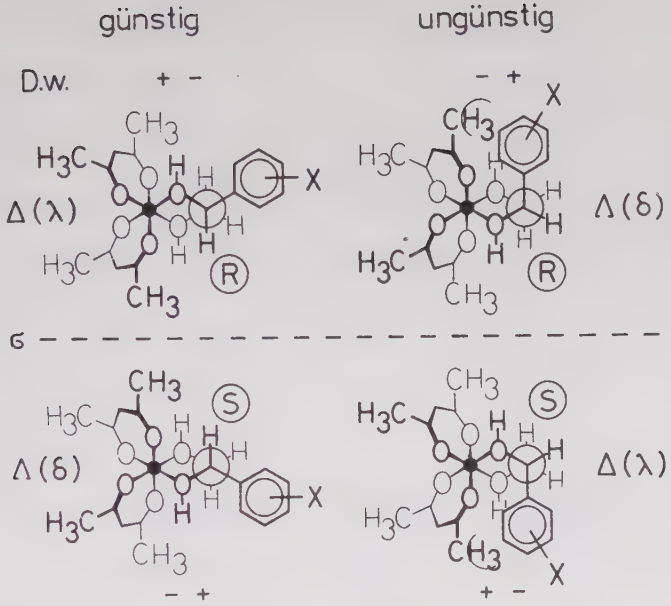


Abb.49: Konfiguration der oktaedrischen Metallkomplexe $Ni(acac)_2L_2$ nach dem Prinzip der komplementären helicalen Chiralität; D.w.=Diederwinkel.

signifikanten Stabilitätsunterschiede erkennen, aber der negative Cottoneffekt des $^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$-Übergangs bei 600 nm (der im vorliegenden Beispiel wegen der geringen Intensität nicht gemessen wurde) wird der Δ-Konfiguration zugeordnet[361].

Zur weiteren Klärung dieses Problems wurden Molekülmodelle nach dem Frameworksystem[254] hergestellt, die in Abb.50 am Beispiel des R-p-Bromphenylglykols perspektivisch dargestellt sind [die Endpunkte der Stäbe beschreiben den Van der Waals-Radius in der eindimensionalen Darstellung; die π-Systeme

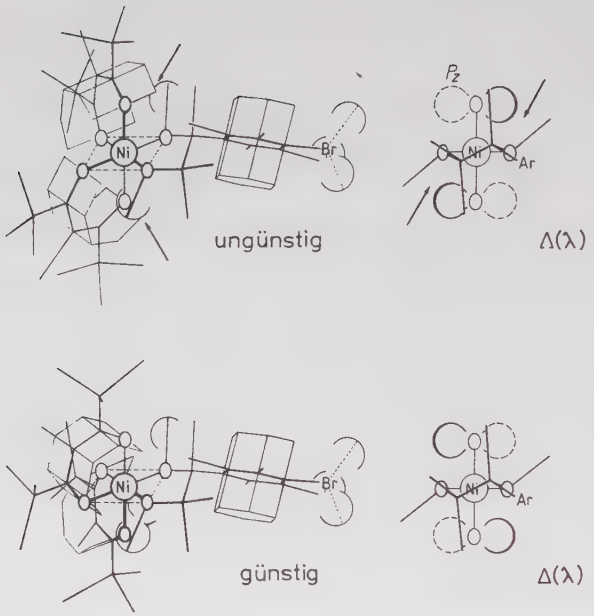


Abb.50: Perspektivische Betrachtung von Frameworkmodellen der $\Lambda(\lambda)$- und $\Delta(\lambda)$-Konfiguration von $Ni(acac)_2L_2$ unter Berücksichtigung der Ligand-π-Systeme.

wurden mit einer Gesamthöhe von 3.2 Å (Benzolring) bzw. 3.0 Å (acac) konstruiert]. Aufgrund der Röntgenstrukturanalyse von $[Ni(acac)_2]_3$ wurde ein oktraedrisch von sechs O-Atomen im Abstand von 2.0 Å umgebenes Ni-Atom angenommen (das Ni-Symbol der Abb.50 entspricht nicht dem tatsächlichen Atomradius, da die Valenzorbitale weggelassen wurden).

Abb.50 läßt erkennen, daß weder in der $\Delta(\lambda)$- noch in der $\Lambda(\lambda)$-Konfiguration eine sterische Wechselwirkung von

peripheren Ligandteilen eintritt. Aber in der unmittelbaren Nähe des Ni-Atoms treten die Elektronenwolken so eng zusammen, daß es eventuell zu einer Van der Waals-Abstoßung kommen kann. Betrachtet man die π-Systeme der acac-Liganden in Abb.50 von der rechten Seite her, so erkennt man einen Hohlraum mit C_2-Symmetrie (Abb.50,rechts), der in der Δ-Konfiguration vom linken oberen zum rechten unteren Quadranten verläuft, in der Λ-Konfiguration vom rechten oberen zum linken unteren Quadranten. Die beobachtete Präferenz der Δ(λ)-Konfiguration läßt sich dadurch erklären, daß die Protonen am Sauerstoff eine pseudoequatoriale Position einnehmen. In der Δ(λ)-Konfiguration würde dann an den in Abb.50 mit einem Pfeil markierten Stellen eine Van der Waals-Abstoßung eintreten. Die entsprechenden π-Acceptororbitale des Nickels übertragen diesen Effekt außerdem in die unmittelbare Nähe der Diol-O-Atome.

Dieses Modell soll nur einen Hinweis auf die Bedeutung der elektronischen Situation in der unmittelbaren Umgebung des Metallatoms liefern. Alternative Mechanismen sind denkbar, um eine Kopplung des chiralen $(acac)_2$-Systems mit der λ-Konformation des Diols zu erreichen, aber stets wird sie unter Beteiligung der OH-Gruppen des Liganden erfolgen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang das Auftreten von chiralen Sauerstoffatomen. Die Absolutkonfiguration wird bei der equatorialen Stellung der Protonen in der λ-Konformation mit S, in der δ-Konformation mit R spezifiziert.

6.2.3. Zur Stereoselektivität von Alkoholdehydrogenasen

Ein tetraedrisch konfiguiertes Chiralitätszentrum C_{abcd} (z.B. ein "asymmetrisches Kohlenstoffatom") kann durch Anlagerung eines Substituenten d an ein trigonales Gebilde C_{abc} entstehen, wenn die Substituenten a, b und c voneinander verschieden sind. Dann ist C_{abc} prochiral, die beiden Seiten der Molekülebene sind enantiotop und daher für einen chiralen Beobachter oder Reaktanden unterscheidbar[363]. Blickt man in Abb.51 von links vorne auf das oben abgebildete Acetophenonmolekül, so sind die Substituenten nach fallender Priorität[210] im Uhrzeigersinn angeordnet. Die Vorderseite der Ebene wird daher mit Re spezifiziert[364], die Rückseite mit Si.
Die Ketone der Abb.51 sind so angeordnet, daß die Hydridübertragung bei der mikrobiologischen Reduktion mit Saccharomyces cerevisiae überwiegend von der Vorderseite her erfolgt. Die im Überschuß gebildeten Antipoden sind auf der linken Seite abgebildet.
Zur Erklärung und quantitativen Beschreibung von enantioselektiven oder diastereoselektiven Carbonylreduktionen an einfachen Modellverbindungen wurden verschiedene Theorien entwickelt[21] (hier und im folgenden wird die Bezeichnung "selektiv"[365] verwendet, da die beiden enantiotopen Seiten der Carbonylgruppe demselben Molekül angehören). Hammett und Curtin haben darauf hingewiesen, daß das Mengenverhältnis der Endprodukte einer Reaktion nur von den Aktivierungsenergien der entsprechenden Prozesse abhängt[366], vorausgesetzt, daß diese Aktivierungsenergien groß gegen die (bei niedermolekularen

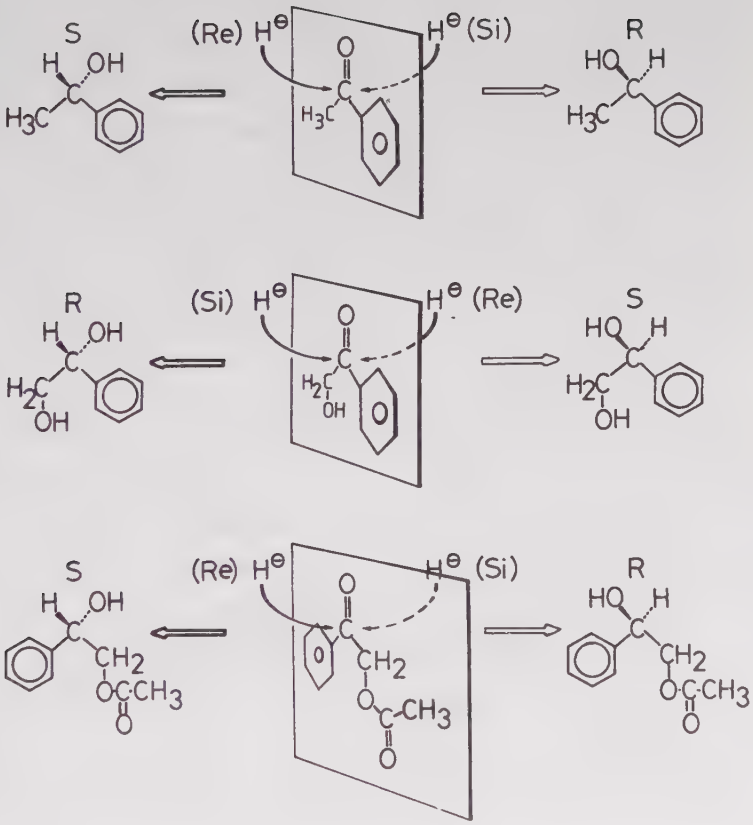


Abb.51: Zur mikrobiologischen Reduktion von prochiralen Ketonen.

Verbindungen meist recht niedrigen) Energiebarrieren der inneren Rotation sind. Das Mengenverhältnis zweier aus einem Ausgangsstoff hervorgehender Produkte hängt nach Eyring vom Unterschied der Freien Enthalpien der beiden Übergangszustände ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$) ab, wobei die beiden Reaktionen jedoch demselben kinetischen Gesetz folgen müssen[367]:

[35] $\Delta\Delta G^{\ddagger} = \Delta G_R^{\ddagger} - \Delta G_S^{\ddagger} = - RT \cdot \ln k_R/k_S$

[36] $\Delta\Delta G^{\ddagger} = - RT \cdot \ln R/S$ (bei kinetischer Kontrolle)

Ein einfaches Reaktionsprofil für die Asymmetrische Synthese: $X \longrightarrow R + S$ mit $k_R < k_S$ bzw. $S/R > 1$ zeigt Abb.52:

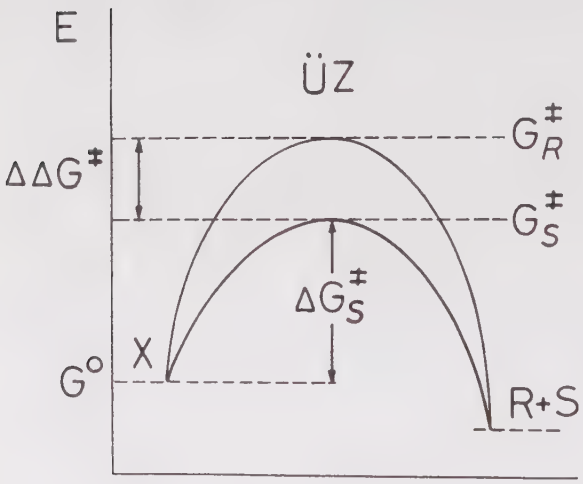


Abb.52: Vereinfachtes Reaktionsprofil für eine Asymmetrische Synthese.

Die Berechnung von $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ nach [36] erfordert die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses im Reaktionsprodukt. Gerade bei den relativ hohen Enantiomerenausbeuten enzymatischer Reaktionen ist aber die Genauigkeit der allermeisten Bestimmungsmethoden nicht befriedigend. Häufig werden solche Reaktionen daher als vollkommen stereoselektiv angesehen[368]. $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ der zu den beiden Antipoden führenden Reaktionswege kann jedoch höchstens so groß sein, wie der Unterschied der Freien Aktivierungsenthalpien von enzymatischer und nichtenzymatischer Reaktion. Die chirale Matrix des Enzyms, die mithilfe verschiedener Faktoren die bevorzugte Bildung eines Antipoden bedingt, ist nicht "starr". Die Geometrie der Umgebung des Aktivzentrums wird im zeitlichen Mittel durch Lage und Form der Potentialminima der Proteinkonformationen bestimmt. Diese Überlegungen zeigen, daß auch bei enzymatischen Reaktionen stets beide Antipoden gebildet werden, da $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ nicht unendlich groß ist. Die folgende Tabelle (berechnet nach [36] für 25°C) zeigt aber, daß bereits bei $\Delta\Delta G^{\ddagger} > 5.46$ kcal/Mol der Anteil des ungünstigen Antipoden (% Ant.) weniger als 0.01% beträgt:

$\Delta\Delta G^{\ddagger}_{298}$ $\left[\frac{\text{kcal}}{\text{Mol}}\right]$	0	1	2	4	5.46	10	20
% Ant.	50	15.6	3.3	0.12	0.01	$4.7\cdot10^{-6}$	$2.2\cdot10^{-13}$
%ee	0	68.8	93.4	99.77	99.98		

Es sind also nur relativ kleine Energiebeträge notwendig, um eine starke Diskriminierung der zu den Enantiomeren führenden Reaktionswege zu erreichen. Die Topologie der Enzyme bedingt

daher mit einer gewissen Selbstverständlichkeit, daß die katalysierten Reaktionen auch dann eine hohe Stereoselektivität aufweisen, wenn sie für den Metabolismus keine Vorteile bringt, z.B. wenn sie sich nur bei Isotopensubstitution zu erkennen gibt[368]. Ein experimenteller Nachweis der nichtquantitativen Stereoselektivität wird nur in den Fällen möglich sein, wo sich die Aktivierungsenthalpien der diastereomorphen Übergangszustände nur um wenige kcal/Mol unterscheiden. Diese Voraussetzung ist bei der mikrobiologischen Reduktion von Carbonylverbindungen durch Saccharomyces cerevisiae erfüllt, wenn man davon ausgeht, daß hier als einziges Enzym die Alkoholdehydrogenase der Hefe (YADH; EC 1.1.1.1) wirksam ist[341,369]. Dennoch ist eine genaue Bestimmung der Enantiomerenausbeuten nicht einfach.

Bei der Reduktion von α-Hydroxyacetophenon gebildetes R-Phenylglykol läßt sich als PFP-Derivat an "Chirasil-Val" mit hoher Genauigkeit auswerten. Enthielte das Ausgangsprodukt aber noch Spuren der Vorstufe α-Acetoxyacetophenon, so würde das durch Hydrolyse des S-Phenylglykolmonoacetats gebildete S-Phenylglykol die gefundene Enantiomerenreinheit verfälschen. Die chemische Reinheit des eingesetzten Hydroxyketons wurde durch spektroskopische Kriterien und DC(Fluoreszenzlöschung bei 254 nm) festgestellt, aber der Einsatz von radioaktivem Acetat würde hier eventuell einen empfindlicheren Nachweis des Esters ermöglichen.

Die gefundene Enantiomerenreinheit des durch Reduktion von α-Acetoxyacetophenon gebildeten S-Phenylglykolmonoacetats entspricht nicht der tatsächlichen Enantiomerenausbeute. Da die

chemische Reinausbeute 30% beträgt, müssen verschiedene Folgereaktionen betrachtet werden, die in biologischen Systemen ebenfalls asymmetrisch verlaufen können. Berücksichtigt man nur die nachfolgende Hydrolyse zu Phenylglykol, dann sind zwei Grenzfälle denkbar:

(a) Das gesamte Phenylglykol wurde aus Phenylglykolmonoacetat gebildet.

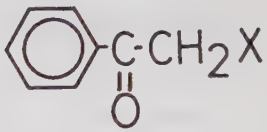
(b) Nur der S-Antipode des Phenylglykols entstammt der Hydrolyse des Monoacetats, der R-Antipode wurde durch Reduktion von intermediärem α-Hydroxyacetophenon gebildet.

Für Annahme (a) errechnet sich die Enantiomerenausbeute der Reduktion auf 84.3 %ee, für Annahme (b) auf 86.7 %ee. Unter der Voraussetzung, daß alle Komponenten mit einer Ausbeute von jeweils 80% isoliert wurden, war die Enantiomerenausbeute nicht größer als 91 %ee (in diesem Fall hätte die gesamte fehlende Substanz aus dem S-Antipoden des Phenylglykolmonoacetats bestanden).

Kontrollversuche von Mosher et al.[341] zeigten jedoch, daß racemisches α-Phenylethanol unter vergleichbaren Fermentationsbedingungen bei einer Rückgewinnungsrate von 75% nur zu maximal 0.5% mit einem Antipoden angereichert wurde. Durch Reduktion von Acetophenon wird bevorzugt S-α-Phenylethanol gebildet, dessen Enantiomerenreinheit nur durch die gaschromatographische Diastereomerenmethode bestimmt werden konnte. Aufgrund der verschiedenen Fehlerquellen ist diese Methode zur Bestimmung hoher Enantiomerenausbeuten nicht geeignet. Enthält z.B. das chirale Hilfsreagens 1% des Antipoden, so wird bei einer tatsächlichen Enantiomerenausbeute von 99.98 %ee, das entspricht

nach Gleichung [36] $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{298}$ = 5.46 kcal/Mol, ein scheinbares $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{298}$ = 2.72 kcal/Mol vorgetäuscht (Berechnung siehe Anhang).

Tab.8: Anwendung von Gleichung [36] auf die Enantiomerenausbeuten der mikrobiologischen Reduktion der Substrate:



Substrat X=	[a] bevorzugter Antipode	%ee	$\Delta\Delta G^{\ddagger}_{298}$ $\left[\frac{\text{kcal}}{\text{Mol}}\right]$
H	S	73 ± 3	1.1 ± 0.08
$OCOCH_3$	S	85 ± 3	1.5 ± 0.13
OH	R	[b] 99.19 ± 0.08	3.26 ± 0.06

[a] siehe Abb.51,S.169

[b] Mittelwert aus 7 Messungen

$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ des Hydroxyketons (X = OH) ist gegenüber den Vergleichsverbindungen um etwa 2 kcal/Mol erhöht, und es wäre sehr verführerisch, diesen Energiebetrag der zusätzlichen Stabilisierung des bevorzugten Übergangszustands durch eine H-Brücke von der OH-Gruppe des Substrats zu einem H-Acceptor des Aktivzentrums zuzuschreiben. Tatsächlich spielen H-Brücken bei der Substratfixierung am Aktivzentrum von Lactatdehydrogenase und anderen Enzymen[370,371] eine entscheidende Rolle. Hier zeigt sich auch eine interessante Analogie zum Mechanismus der Enantiomerendiskriminierung an "Chirasil-Val", wo der Beitrag einer H-Brücke zur Wechselwirkungsenthalpie ebenfalls 1-2 kcal/Mol beträgt (siehe S.124).

Bei mikrobiologischen Asymmetrischen Synthesen sprechen aber verschiedene Gründe gegen eine quantitative Interpretation von nach [36] erhaltenen $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werten, wie sie z.B.Mosher[341] vorgenommen hat. Da es keinen Beweis gibt, daß die Enantiomerenausbeute nicht durch andere Dehydrogenasen verfälscht wurde, wären verläßlichere Ergebnisse bei der Anwendung reiner Enzyme zu erwarten. Hinter Gleichung [36] und Abb.52 verbirgt sich außerdem eine einfache Theorie, die in dieser Form auf enzymatische Reaktionen nicht ohne weiteres anwendbar ist. Während in Abb.52 die beiden diastereomorphen Reaktionswege an gemeinsamen energetischen Bezugspunkten beginnen und enden, unterscheidet ein Enzym die beiden enantiotopen Seiten des Substrats auf seinem ganzen Weg zum Aktivzentrum hin, und die enantiomeren Produkte haben auf dem Weg vom Aktivzentrum zurück zur Umgebung einen unterschiedlichen Energieinhalt. Das prochirale Substrat wird also bereits bevorzugt in einer bestimmten Orientierung an das Aktivzentrum gelangen. Wenn das den weiteren Reaktionsweg bestimmt, könnte man in Analogie zu diastereoselektiven Synthesen von "steric approach control"[372] sprechen, wenn aber die Energie des Produkts entscheidend ist, von "product development control"[372]. Die Energieprofile der diastereomorphen Reaktionswege weisen hier abweichend von Abb.52 mehrere Maxima auf, deren relative Höhe den Einfluß der verschiedenen Faktoren wiederspiegelt. Die prinzipiellen Aussagen zur Enantiomerenausbeute von Enzymreaktionen sind jedoch nach wie vor gültig.

Eine qualitative Interpretation der Ergebnisse von Abb.51 (S.169) und Tab.8(S.174) wird durch folgende Argumente

gerechtfertigt: Aufgrund der genetischen Beziehungen zeigen die Dehydrogenasen eine überraschende Übereinstimmung in der Geometrie ihrer Aktivzentren[370,371]. Alkoholdehydrogenasen aus Hefe (YADH) und Pferdeleber (LADH) enthalten viele identische oder sich in ihrer Funktion entsprechenden Teilsequenzen[373] und besitzen eine sehr ähnliche "Subunit"-Konformation[374]; YADH aus verschiedenen Mutanten von Saccharomyces cerevisiae unterscheidet sich nur durch geringfügige Aminosäuresubstitutionen[375]. Die Betrachtung ganzer Klassen von Enzymreaktionen weist auf charakteristische gemeinsame mechanistische Gesichtspunkte hin[368].

Reduziert man Acetaldehyd-1d[376] und andere deuterierte Aldehyde[369,377] oder einfache Ketone[341,377] mit YADH, LADH oder Saccharomyces cerevisiae bzw. cyclische Ketone[377,378] mit LADH oder a-Oxidoreductase aus Curvularia falcata, so findet man ein gemeinsames stereochemisches Prinzip[321] (Schema IX):

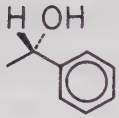
Auch die Reduktion von funktionalisierten Aldehyden und Ketonen wurde gelegentlich untersucht, aber ein gemeinsames Prinzip wurde bis jetzt noch nicht entwickelt. Eine Klassifizierung der Beispiele von Abb.51 (S.169) nach der Größenordnung der Substituenten (siehe Schema IX) stößt hier auf Schwierigkeiten (siehe Schema X). Die Reduktion des Acetophenons zu S-Phenylethanol (a) befolgt zwar die Regel von Schema IX eindeutig, da die Phenylgruppe größer ist als die

Methylgruppe. Aber auch die entsprechende n-Butylverbindung liefert mit Saccharomyces cerevisiae einen Alkohol (b) vergleichbarer Konfiguration und optischer Reinheit[341], d.h. in Schema IX ist die Phenylgruppe stets auf der rechten Seite placiert. Als mögliche Ursache kommt eine spezifische hydrophobe Wechselwirkung mit einem Phenylalanin- oder Tryptophanrest in der Umgebung des Aktivzentrums infrage.
Ersetzt man den Methylrest durch eine Hydroxymethylgruppe, so bleibt das Ergebnis unverändert, und die hohe Enantiomerenreinheit des R-Phenylglykols (c) deutet auf eine Verstärkung des Effekts. Auch die Reduktion von Hydroxyaceton[326] liefert ein Diol (d) derselben Chiralität [die Absolutkonfiguration des (-)-Propandiols-1.2 ist nicht S[326], sondern R[327], was auch durch die Korrelation von (+)-Propandiol-1.2 über S-(-)-Ethyllactat (siehe S.12) mit S-(+)-Milchsäure[379] bestätigt wird]; hier wird die Regel von Schema IX klar verletzt. Im strukturisomeren R- oder S-Lactaldehyd ist dagegen der Größenunterschied deutlicher ausgeprägt, und die Polarität der 1-Hydroxyethylgruppe ist geringer; möglicherweise wird diese Gruppe infolge einer Wechselwirkung des Enzyms mit der Methylgruppe sogar als unpolar eingestuft. Tatsächlich führt die Deuterierung von R-bzw.S-Lactaldehyd mit LADH und NAD-4d zu den 1R-konfigurierten Propandiolen (e) bzw. (f)[380]. Die Signifikanz der unpolaren Wechselwirkung im Vergleich zu sterischen Faktoren ergibt sich für LADH aus der Beobachtung, daß bei der Oxidation von Ethanol "ausschließlich" H_R entfernt wird, d.h. von S-Ethanol-1d (g) das H; da Cyclohexanol (i) ebenfalls ein gutes Substrat darstellt, hat die Benachteiligung der "falschen" Orientierung (h) hier keine sterischen

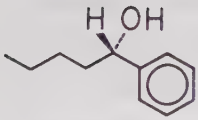
Ursachen[381]. Zur Beantwortung der Frage, warum Aldehyde mit sehr viel höherer Stereoselektivität reagieren als Ketone[369], wurden Betrachtungen über die Verbreitung dieser Substrate in der Natur[340] oder über eine relativ flache Mulde am Aktivzentrum[341] herangezogen. Zur Diskriminierung der diastereomorphen Substratorientierungen genügen aber bereits, wie oben gezeigt wurde, relativ geringe Energiedifferenzen, die tatsächlich bereits durch polare oder unpolare Wechselwirkungen hervorgerufen werden können. Offenbar wirkt sich der Unterschied zwischen H und einer Alkylgruppe sehr viel stärker aus, als der Unterschied zwischen zwei Resten unterschiedlicher Größe. Interessant ist hier die Analogie zur Lage des cis/trans-Gleichgewichts bei Amiden der Strukturen -C(O)-NHR und -C(O)-NR_2 (siehe S.109) und zu der hohen Stereoselektivität der Ringöffnung[382] von monosubstituierten Oxiranen H-CH$\overset{O}{\frown}$CH-R im Vergleich zu disubstituierten Oxiranen der Struktur R_1-CH$\overset{O}{\frown}$CH-R_2 .

Die Reduktion von Phenacylacetat zu S-Phenylglykolmonoacetat (k) führt nicht zu der bei Alkylphenylcarbinolen beobachteten Konfiguration, obwohl die Kette nicht länger ist als bei (b). Die Estercarbonylgruppe kann als Verzweigung des Skeletts betrachtet werden; ein Vergleich mit der analogen Kohlenstoffverbindung scheitert, da das Keton (l) durch Saccharomyces cerevisiae nicht reduziert wird[341]. Offenbar wird die Reduktion des Phenacylacetats durch eine spezifische Wechselwirkung des Esters mit dem Aktivzentrum erleichtert, die den Einfluß der unpolaren Wechselwirkung der Phenylgruppe überwiegt, aber räumlich eng begrenzt ist, denn das Reduktionsprodukt (m)[383] besitzt eine zu (b) analoge Konfiguration.

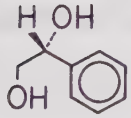
Schema X:



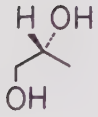
(a)



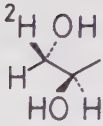
(b)



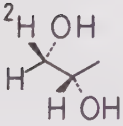
(c)



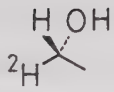
(d)



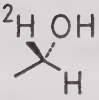
(e)



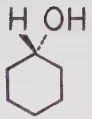
(f)



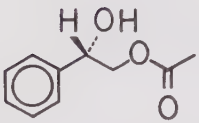
(g)



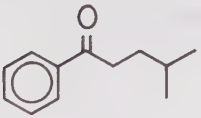
(h)



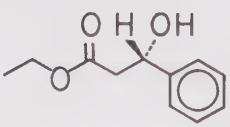
(i)



(k)

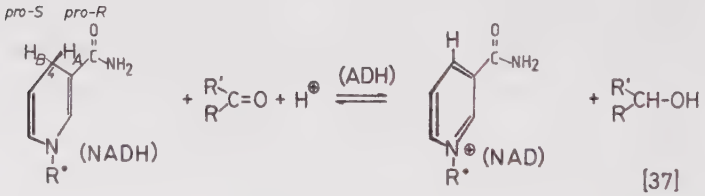


(l)



(m)

In den bisher diskutierten Modellvorstellungen wurde das Substrat so angeordnet, daß die Hydridübertragung stets von der Vorderseite her erfolgt, wenn die Carbonylgruppe nach oben zeigt [siehe Abb.51(S.169), Schema IX und Schema X]. Kann daraus geschlossen werden, daß die Orientierung der Substrate am Aktivzentrum der Dehydrogenasen einem einheitlichen Schema folgt, und welche Faktoren sind dafür verantwortlich zu machen? Das "Abtasten" von Enzymen mit chiralen oder prochiralen Substraten kann wertvolle Teilinformationen liefern, aber die vollständige Beantwortung dieser Fragen setzt detaillierte Kenntnisse über Struktur und Wirkungsweise der beteiligten Dehydrogenasen voraus.



[37]

Alkoholdehydrogenasen (ADH)[384] katalysieren die Einstellung des Gleichgewichts [37], indem sie die Reaktionspartner aktivieren[385] und in eine optimale Anordnung bringen (Entropieeffekt[386]). Da bei der anaeroben Gärung von Saccharomyces cerevisiae ein Überschuß an Reduktionsäquivalenten in Form des Coenzyms NADH vorliegt[66], werden geeignete Carbonylsubstrate

bereitwillig zu den entsprechenden Alkoholen umgesetzt; bei Reduktionen "in vitro" kann das Coenzym durch geeignete Reduktionsmittel recyclisiert werden[321].

NADH besitzt in C - 4 ein Prochiralitätszentrum. Da die gedankliche Substitution von H_A durch D zu 4-R-NADH-4d führt, wird H_A als H_R und H_B als H_S bezeichnet[364]. Nachdem Vennesland et al. die direkte[387] und stereospezifische[376] Übertragung eines der beiden H-Atome von NADH durch YADH gezeigt hatten, war es Cornforth, der dieses H als H_A identifizierte[388]. In der Regel weisen die ADH eine A-Stereospezifität auf, man kennt aber auch B-stereospezifische Dehydrogenasen, z.B. Ketonreductasen aus Curvularia falcata[377]. Da die Reduktion von unpolaren Carbonylverbindungen unabhängig von der A/B-Stereospezifität nach Schema IX erfolgt, sind Modelle, die nur die relative Stellung von Coenzym und Substrat betrachten[332,378], nicht sinnvoll. Die Diamantgitteranalyse von Prelog[378,389] führt außerdem zu einer Überbetonung der sterischen Einflüsse. Da spezifische Wechselwirkungen unberücksichtigt bleiben, versagen diese Modelle bei polaren Verbindungen (vgl.Schema X).

Der Schlüssel zum Verständnis der beobachteten Substratstereoselektivitäten liegt in der Funktion und Anordnung der Aminosäureseitenketten in der Umgebung des Aktivzentrums.

ADH aus Leber (LADH)[384] setzt sich aus zwei identischen Untereinheiten ("Subunits") vom MG. 40 000 zusammen. Abb. 53A[374] zeigt die Gestalt der Proteinkette, wie sie aus Kristallstrukturanalysen abgeleitet wurde. Das mittlere Zn-Ion hat eine katalytische, das untere eine strukturunterstützende

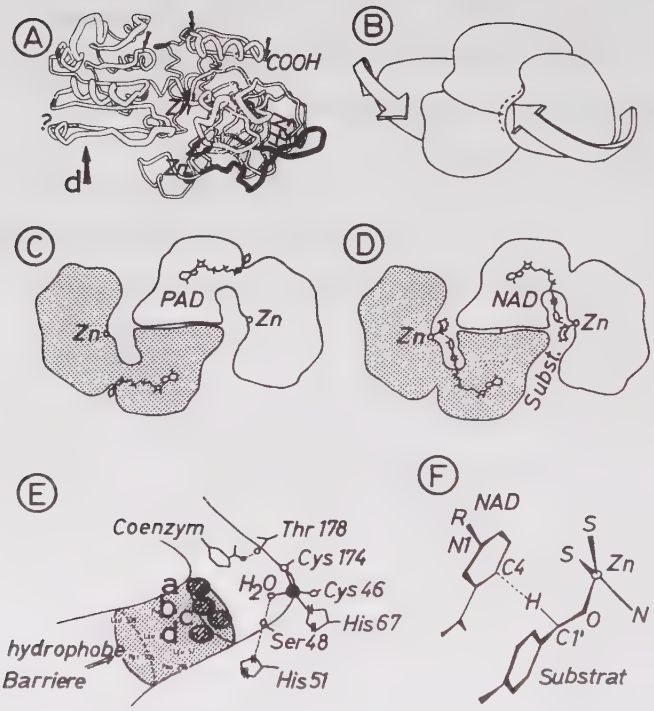


Abb.53: Struktur und Wirkungsweise von Alkoholdehydrogenasen:

A: Proteinkette von LADH bzw. YADH

B: Konformationsänderung von LADH bei NAD-Anlagerung

C: nichtproduktiver LADH-PAD-Komplex

D: LADH-NAD-Komplex; E: Betrachtung der Funktionen

F: ternärer LADH-Coenzym-Substrat-Komplex

Funktion. An der mit "d" bezeichneten Region werden die beiden Subunits durch zwischenmolekulare Kräfte zusammengehalten (siehe Abb.53,C[381]). ADH aus Hefe (YADH) wurde aufgrund der Analogien in der Primärstruktur[373] eine vergleichbare Subunit-Konformation zugeschrieben[374]. Die in Abb.53,A schwarz gezeichneten Teile entsprechen Segmenten von LADH, die in YADH fehlen. Zusätzliche Aminosäurereste von YADH sind mit einem kleinen Pfeil gekennzeichnet; die mit "?" bezeichnete Teilsequenz von YADH ist unbekannt. Vier Subunits vereinigen sich zu dem tetrameren Enzym, MG 149000, das jedoch nur 4 Zn-Ionen enthält und 4 Coenzym-Moleküle bindet[390]. Strukturbetrachtungen von YADH werden dadurch erschwert, daß bis jetzt noch keine Kristallstruktur vorliegt. Außerdem sind Variationen in der Primärstruktur anzutreffen: Das Cytoplasma von Saccharomyces cerevisiae enthält neben dem Isozym I, das zu 99% mit kommerzieller YADH identisch ist, ein durch Sauerstoff induzierbares Isozym II, das in mindestens 17 der 347 Aminosäuren abweicht; geringe Mengen weiterer Isozyme befinden sich in den Mytochondrien[391].

Aus diesen Gründen müssen sich Modellbetrachtungen weitgehend auf die gut untersuchte LADH stützen. Abb.53,C zeigt einen Querschnitt durch das 45Å x 60Å x 110Å große [384] Enzym. Ein wesentliches Strukturmerkmal ist die tiefe Röhre ("cleft"), die zum Aktivzentrum führt. Das Coenzymanaloge Pyridinadenindinucleotid (PAD) wird wie das natürliche Coenzym NAD am Adeninteil und Pyrophosphatteil angelagert. Die Kristallstruktur eines LADH-NAD-Komplexes[392] (Abb.53,D[381]) zeigt aber, daß der Pyridinring nur dann in das Aktivzentrum gelangt, wenn eine Carboxamidgruppe vorhanden ist, die eine H-Brücke zu Thr 178

ausbildet (siehe Abb.53,E[381]). Als Folge davon finden Konformationsänderungen des Proteins statt (siehe Abb.53,B[393]), die zu einer Verengung der "hydrophoben Barriere" führen[381]. Nun wird das Substrat über den Sauerstoff an das Zn-Ion komplexiert, welches durch Cys 46, Cys 174 und His 67 so fixiert wird, daß das C 1' des Substrats etwa 3.5Å von C 4 des Nicotinamidringes entfernt ist[394]. Dadurch werden für den Übergang eines Hydridions[395] von C 4 des NADH auf C 1' eines Carbonylsubstrats (bzw.vom C 1 des Alkohols auf C 4 von NAD bei der Rückreaktion) optimale sterische Voraussetzungen geschaffen. Die Übertragung eines Protons auf das entstehende Alkoholatanion erfolgt ausgehend von His 51 über Ser 48 entweder direkt auf das koordinierte Alkoholat[381] oder - nach einer anderen Version - durch Vermittlung eines Wassermoleküls als fünftem Liganden[396].

Die Kristallstrukturanalyse[381,394] eines ternären LADH-Coenzym-Substrat-Komplexes mit p-Brombenzylalkohol als Substrat (siehe Abb.53,F[381]) hatte eine zu geringe Auflösung, um die Verdrängung des H_2O-Moleküls durch das Substrat zu beweisen; die Position von Substrat und Coenzym bestätigen aber die stereochemischen Befunde[381]. Der vorliegende Oxidationszustand von Coenzym und Substrat ist noch nicht geklärt[381]. Unter Anwendung des Arguments, daß enzymatische Reaktionen unter möglichst geringer Bewegung der beteiligten Partner verlaufen("minimal motion"[368]), ist der Unterschied nicht gravierend. Auch andere allgemeine Prinzipien finden sich verwirklicht: Die simultane[396] oder kurz aufeinanderfolgende[385] Übertragung von Hydridion und Proton auf das Carbonylsubstrat erfolgt ausgehend von zwei

reaktiven Zentren, die in maximaler Entfernung, d.h. zu beiden Seiten der Röhre angeordnet sind("cleft-Effekt"[368]) und das Substrat quasi "in die Zange" nehmen. Erwartungsgemäß ist es für die Substratstereoselektivität wichtiger, auf welcher Seite der Röhre sich das Coenzym befindet, als welche Seite des Pyridinrings dem Substrat zugewandt ist (A/B-Stereospezifität, siehe oben).

Die bahnbrechenden Erkenntnisse von Ogston zur Dreipunktwechselwirkung[238] behalten auch an ebenen Enzymoberflächen (siehe Abb.21,S.96) ihre formale Gültigkeit, aber die bereits 1894 von E. Fischer aufgezeigte Analogie zu Schlüssel und Schloß[397] kommt der Wirklichkeit näher: Die dem Substrat zugewandte Enzymoberfläche hat die Gestalt eines Hohlraumes, dessen funktionelle Punkte oder Bezirke von verschiedenen Seiten zur Mitte hin wirken.

Durch die Komplexierung des Sauerstoffs an eine durch die Aminosäureliganden des Proteins eingegrenzte Stelle am Zn-Ion und durch die sterischen Anforderungen der Hydridübertragung wird die Carbonylgruppe des Substrats so fixiert, wie es in Abb.53,F gezeigt ist. Die Übertragung des Hydridions erfolgt wie in Abb.51 (S.169) von der linken Seite her, wenn die Phenylgruppe von Acetophenon nach vorne weist. Diese ragt dann in den hydrophoben Bereich, der durch die unpolaren Aminosäureseitenketten gebildet wird:

Nr.[+)]	LADH	YADH
a	Ile 318	Ile
b	Phe 93	Trp
c	Leu 141	Thr
d	Phe 140	Tyr

[+)] vgl. Abb.53,E

Die nächsten Nachbarn[394] des Substrats (vergl.Abb.53,F) sind: Auf der linken Seite des Phenylrings Ile 318 (a), auf der rechten Seite Phe 93 (b) und, etwas oberhalb und weiter entfernt, Leu 141 (c). Phe 140 (d) ist nicht in unmittelbarer Nähe.

Unter den Voraussetzungen, daß die Subunit-Konformationen von LADH und YADH vergleichbar sind[373,374] und die Reduktion von Phenacylacetat durch YADH oder ein analog gebautes Enzym von Saccharomyces cerevisiae erfolgt, könnte die beobachtete Stereoselektivität am einfachsten durch eine H-Brücke zwischen der

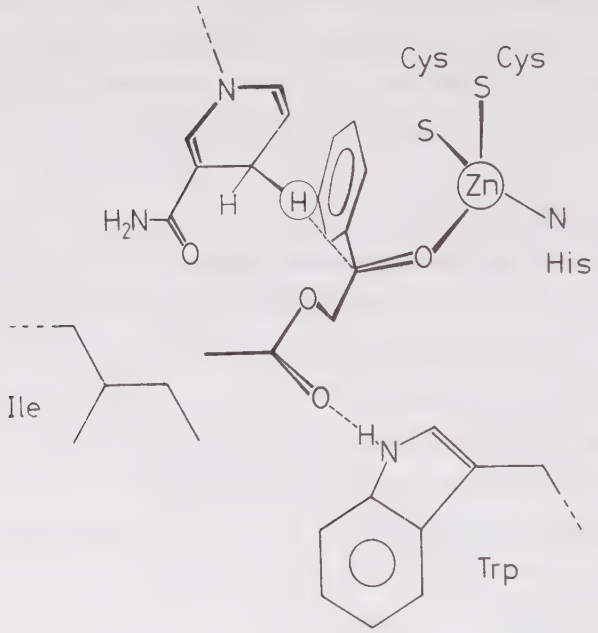


Abb.54: Modell zur Stereoselektivität der Reduktion von Phenacylacetat mit Saccharomyces cerevisiae.

Estercarbonylgruppe des Substrats und einer geeigneten funktionellen Gruppe des Proteins, z.B. der NH-Gruppe des Indolringes von Trp (b), erklärt werden (siehe Abb.54).
Die Reduktion von α-Hydroxyacetophenon zeigt im Vergleich zu Acetophenon eine deutlich erhöhte Stereoselektivität (siehe Tab.8,S.174). Der vergrößerte Polaritätsunterschied der Substituenten an der Carbonylgruppe lieferte eine plausible Erklärung (siehe S.177), während für eine Substrat-Protein-Wasserstoffbrücke hier keine Anhaltspunkte vorliegen. Eine weitere Alternative verdient jedoch Beachtung (siehe Abb.55):

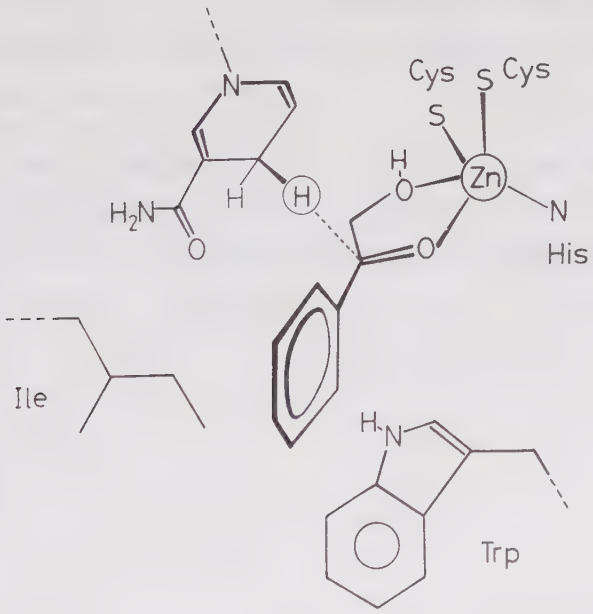


Abb.55: Modell zur Stereoselektivität der Reduktion von α-Hydroxyacetophenon mit Saccharomyces cerevisiae.

Die zweizähnige Koordination des Hydroxyketons am Zn-Ion führt zu einem stabilen fünfgliedrigen Chelatring mit fünffach koordiniertem Zn, wie es auch im o-Phenanthrolinkomplex von LADH verwirklicht wird[384]. Die Hydroxylfunktion könnte dabei die Rolle des Wassermoleküls im "proton-relay"-System[396] übernehmen; eine zusätzliche Absenkung der Aktivierungsenergie im Vergleich zur diastereomorphen Anordnung wäre die Folge.
Der vorläufige Charakter der Modellvorstellungen von Abb.54 und Abb.55 bedingt, daß sie nicht mehr (aber auch nicht weniger) als Denkanstöße sein sollten:

Abb.55 wirft die Frage auf: Kann Phenylglykol mithilfe von ADH regioselektiv zu α-Hydroxyacetophenon oxidiert werden?

Abb.54 hat noch weiter reichende Konsequenzen: Welche qualitativen oder quantitativen Informationen über die Verteilung von funktionellen Gruppen in der Umgebung des Aktivzentrums können durch das "Abtasten" eines Enzyms mit geeignet funktionalisierten chiralen oder prochiralen Substraten gewonnen werden?

6.2.4. Isolierung und Strukturaufklärung eines Metaboliten mit Oxiranstruktur

Die Reduktion von p-Brombenzoylcarbinol mit Saccharomyces cerevisiae im präparativen Maßstab (50g in 45 l Fermentationsmischung) ergab nach der üblichen Aufarbeitung (siehe S.142) etwa 40g Rohprodukt, das nach fraktionierter Kristallisation mit abs. $CHCl_3$ 37.5g R-p-Bromphenylglykol lieferte. Die Mutterlauge enthielt neben wenig R-p-Bromphenylglykol und p-Brombenzoylcarbinol mindestens zwei unbekannte Substanzen (DC: Kieselgel/$CHCl_3$, r_f = 0.65 und r_f = 0.74). Nach dem Einengen verblieb ein Öl, aus dem nach Zugabe von wenig abs. Ethanol 0.3g einer Substanz (53) mit r_f = 0.74 (Kieselgel/$CHCl_3$) und Fp. 210°C auskristallisierte.

Aus Elementaranalyse (C:H:Br:O = 10.00:11.40:0.98:1.98) und Massenspektrum (siehe Abb.56; m/e = 484:486:488 = 1:2:1) wurde die Summenformel $C_{20}H_{22}Br_2O_4$ abgeleitet.

Die Anwesenheit von Bromatomen legte die Herkunft von (53) aus dem eingesetzten p-Brombenzoylcarbinol nahe. Das IR-Spektrum (siehe Abb.57) zeigte einen para-substituierten Aromaten, aber außer der C-O-Bindung (1050 cm^{-1}) waren keine funktionellen Gruppen zu erkennen.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum mit und ohne ^1H-Breitbandentkopplung (siehe Abb.58 und Exp. Teil) bestätigte die Anwesenheit der p-Bromphenylgruppe (1-4). Legte man die Summenformel $C_{20}H_{22}Br_2O_4$ zugrunde, so mußte der verbleibende aliphatische Teil mit der Summenformel $C_8H_{14}O_4$ eine 2-zählige Symmetrie besitzen, denn es waren nur folgende vier Signale zu erkennen (siehe S.191):

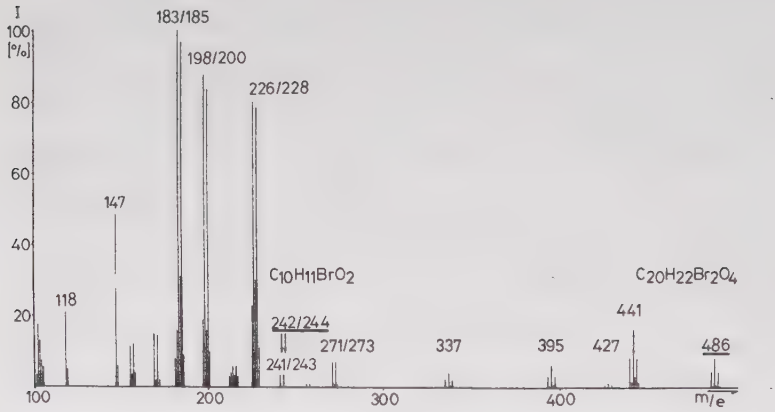


Abb.56: Massenspektrum von (53).

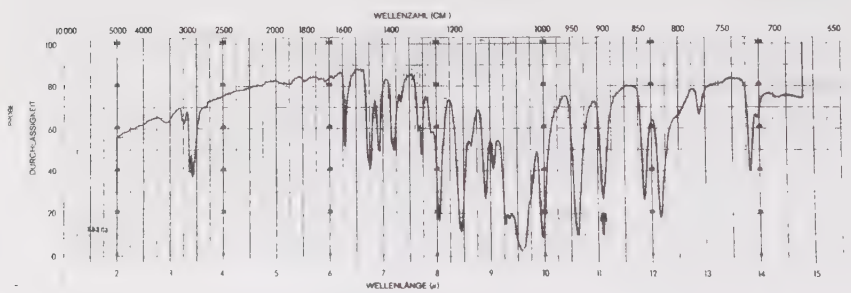


Abb.57: IR-Spektrum (KBr) von (53).

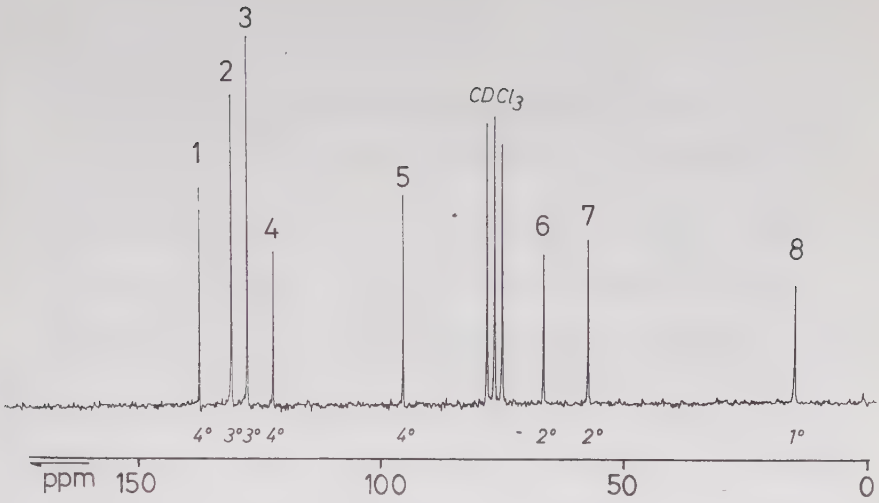


Abb.58: ^{13}C-NMR-Spektrum (20.115 MHz) von (53), ^{1}H-breitbandentkoppelt. Der Substitutionsgrad wurde dem "off-resonance"-Spektrum entnommen (siehe Exp. Teil)

Nr.:	5	6	7	8
Zuordnung:		$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-CH_3$

Die vollständige Absättigung der Valenzen gelang nur unter Annahme einer cyclischen Verbindung, z.B. 2.5-Diethoxy-2.5-di-p-bromphenyl-1.4-dioxan (54).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) (siehe Abb.59) war mit der Struktur (54) aber nicht ohne weiteres in Einklang zu bringen:

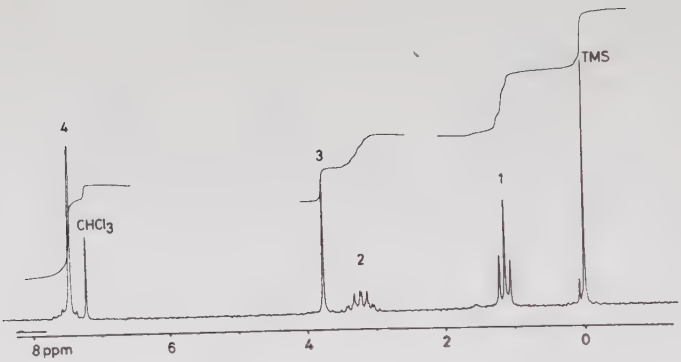


Abb.59: ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von (53).

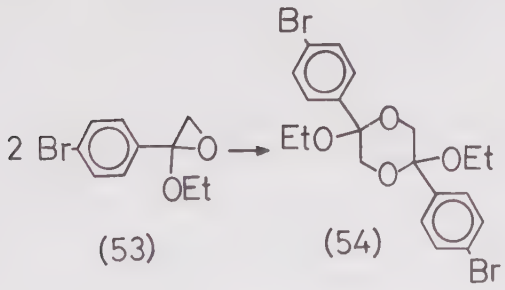
Wurde das Signal 3 der CH_2-Gruppe des Sechsrings zugeordnet, so sollten die beiden Protonen durch das benachbarte Asymmetriezentrum in ein AB-System aufspalten. Andererseits fand die Multiplettstruktur des Signals 2 der Ethylgruppe keine befriedigende Erklärung.

Polarimetrische Messungen in Aceton zeigten die optische Aktivität der Verbindung an. Aufgrund der starken Mutarotation wurde auf die Angabe von quantitativen Daten verzichtet.

Eine Röntgenstrukturanalyse[398] sollte die zweifelsfreie Strukturaufklärung gewährleisten. Auch die Bestimmung der absoluten Konfiguration mithilfe der anomalen Dispersion schien von Interesse. Einkristalle wurden durch langsames Verdunsten der $CDCl_3$-Lösung erhalten.

Die Überraschung war groß: Der vermessene Einkristall enthielt nicht das Dioxanderivat (54), sondern das Oxiran α-Ethoxy-p-bromstyroloxid (53) der Summenformel $C_{10}H_{11}BrO_2$. Leider war die Verbindung aus $CDCl_3$ in der racemischen Form auskristallisiert, sodaß die Bestimmung der Absolutkonfiguration hinfällig wurde.

Der Schmelzpunkt wich nicht signifikant von den aus Ethanol gewonnenen Kristallen ab. Ein Teil des Einkristalls wurde massenspektrometrisch mit der schonenden FD-Methode vermessen. Neben dem Dimeren der Summenformel $C_{20}H_{22}Br_2O_4$ wurden auch geringe Mengen des cyclischen Trimeren der Summenformel $C_{30}H_{33}Br_3O_6$ (m/e = 726:728:730:732 = 1:3:3:1) detektiert. Das relativ instabile Monomer (53) (m/e = 242:244 = 1:1) erleidet offenbar im Massenspektrometer eine Oligomerisation, wie sie bei einigen Oxiranen unter den Bedingungen der kationischen Polymerisation beobachtet wurde[399].



(53) (54)

Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse gilt streng genommen nur für den einen Kristall, der vermessen wurde. In der Lösung wird die Oxiranstruktur (53) von der 1.4-Dioxanstruktur (54) am einfachsten im ^{13}C-NMR-Spektrum (siehe Abb.58) unterschieden, da im gespannten Oxiranring eine starke Abschirmung der C-Atome[400] auftreten sollte, wie z.B. ein Vergleich von Ethylenoxid (δ = 39.5 ppm) mit 1.4-Dioxan (δ = 67.6 ppm)[401] zeigt. In Abb.60 werden die nach empirischen Inkrementsystemen[401] berechneten ^{13}C-NMR-Spektren (siehe Anhang) von (53) und (54) mit dem gemessenen Spektrum verglichen. Die Signale 6 und 8 der Ethoxygruppe in (53) stimmen auf 0.1 - 0.2 ppm mit den gemessenen Werten überein. Die Oxiransignale 5 und 7 zeigen Abweichungen von 4 - 5 ppm, die durch die ungewöhnliche Struktur des Oxirans bedingt sind.

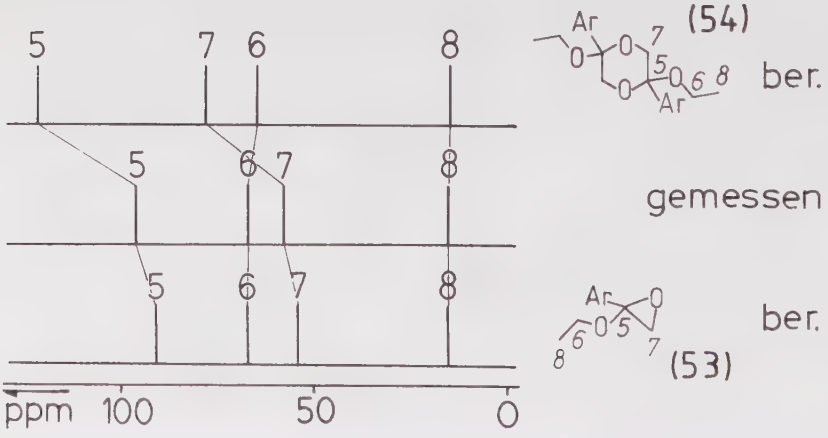


Abb.60: Vergleich der mit empirischen Inkrementen berechneten ^{13}C-NMR-Spektren von (53) und (54) mit dem gemessenen Spektrum.

Das Signal 7 bei δ = 57.7 ppm kann auf keinen Fall der Struktur (54) zugeschrieben werden, denn die beiden elektronegativen Substituenten in β-Stellung sollten zu einer Tieffeldverschiebung des 1.4-Dioxansignals (δ = 67.6 ppm) führen. Daher liegt die Verbindung auch in $CDCl_3$-Lösung in der Oxiranstruktur (53) vor.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum bei 90 MHz (siehe Abb.59) wurde durch Vergleich mit einem 80 MHz-Spektrum interpretiert. Das Multiplett 2 ist der Methylengruppe des Ethoxyrestes zuzuordnen. Das Asymmetriezentrum bewirkt über das O-Atom hinweg eine Aufspaltung der diastereotopen Protonen zu einem AB-System, dessen 4 Linien durch Kopplung mit der Methylgruppe (1) zu einem System von 16 Signalen aufspalten, die sich teilweise überlagern. Um so erstaunlicher ist die zufällige Entartung der beiden Oxiran-Protonen, die sich in direkter Nachbarschaft zum Asymmetriezentrum befinden. Die mittleren Linien des erwarteten AB-Systems sind miteinander verschmolzen, sodaß ein Singulett (3) vorgetäuscht wird. Die aromatischen Protonen bilden das AA'BB'-System 4.

Durch Vergleich mit dem Schmelzpunkt und dem Massenspektrum der aus $CHCl_3$ erhaltenen Kristalle des Racemats kann geschlossen werden, daß auch die ursprünglich aus Ethanol erhaltenen Kristalle der optisch aktiven Substanz den Epoxyether (53) enthalten. Einen weiteren Hinweis liefert die Oxiranbande[402] im IR-Spektrum (KBr) bei 900 cm^{-1} (siehe Pfeil in Abb. 57, Seite 190).

Nachdem nun die Identität der Verbindung (53) aufgeklärt ist, stellt sich die Frage nach ihrer Herkunft. Die wahrscheinlichste

Ursache für die beobachtete optische Aktivität ist eine enzymatische Synthese von (53) aus dem prochiralen p-Brombenzoylcarbinol. 1.2-Epoxide sind in der Natur weit verbreitet, nicht aber Epoxyether, deren Acetalkohlenstoffatom als Bestandteil eines gespannten Oxiranrings sehr reaktiv ist. Es ist daher nicht verwunderlich, daß (53) nur mit 0.6% Ausbeute isoliert wurde, denn die Hydrolyse führt zurück zum p-Brombenzoylcarbinol, das durch enzymatische Reduktion rasch entfernt wird. Die Isolierung des für die Bildung von (53) verantwortlichen Enzyms wäre daher von Interesse. Betrachtet man das α-Hydroxyketon formal als Ketodiose und den Epoxyether (53) als deren Ethylglycosid, so ist die Beteiligung von glycosidsynthetisierenden Enzymen denkbar.

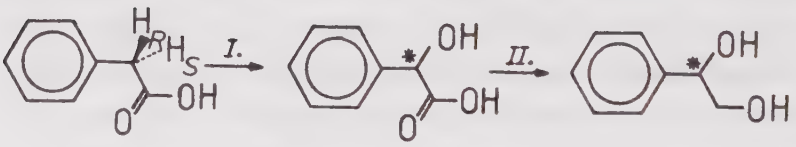
In anbetracht der geringen chemischen Stabilität des eingesetzten p-Brombenzoylcarbinols war es notwendig, die Abwesenheit von (53) im Ausgangsprodukt festzustellen. Außerdem wurde ein Blindversuch angestellt: Mehrtägiges Rückflußkochen von p-Brombenzoylcarbinol in Ethanol führte zu einer Vielzahl von Produkten, deren Menge jedoch gering war. Präparative DC (Kieselgel/$CHCl_3$) führte tatsächlich zur Isolierung einer Substanz mit r_f = 0.74. Nachfolgende Auftrennung und Isolierung durch präparative DC mit fünf verschiedenen Fließmitteln zeigte aber die Abwesenheit von (53), obwohl nicht weniger als 6 Substanzen nachgewiesen wurden, von denen 3 ein mit Abb.56 (siehe S.190) vergleichbares Massenspektrum lieferten. Eingehendere Untersuchungen erschienen angesichts einer älteren Arbeit über die Zersetzung von Benzoylcarbinol[403] wenig sinnvoll.

Aufgrund der hohen Reaktivität der Epoxyether gelingt ihre chemische Synthese nur ausgehend von aromatisch substituierten α-Halogenketonen und Natriummethylat unter strikt aprotischen Bedingungen[404-406]. Eigene Versuche zur Darstellung von (53) aus p-Bromphenacylbromid und Natriumethylat in abs. Ether führten nicht zum Erfolg, obwohl (53) aus dem biologischen System isoliert werden konnte. Die Beobachtung von Temnikova et al.[406], daß sich das Molekulargewicht von 1-Methoxy-1-phenylpropenoxid nach einem Tag verdoppelte, könnte durchaus auf eine Dimerisierung bei der Molekulargewichtsbestimmung zurückzuführen sein, denn der Epoxyether (53) zeigte nicht nur im Massenspektrum (siehe Abb.56, S.190), sondern auch bei der dampfdruckosmometrischen Bestimmung fälschlicherweise ein doppeltes Molekulargewicht. Bereits im Jahre 1929 "widerlegten" Bergmann und Miekeley[407] die Existenz von aliphatischen Epoxyethern, indem sie die 1905 von Kling[408] erhaltenen monomeren Molekulargewichte als Artefakt entlarvten, das durch eine Zersetzungsreaktion der Dimeren verursacht wurde. Möglicherweise könnte eine retrospektive Untersuchung durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie die "Widerlegung der Widerlegung" bedeuten!

7. Versuche zur asymmetrischen Oxidation prochiraler Methylengruppen mit einem Oxygenasen-Modell

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung der Phenylglykolderivate erwies sich als wertvolles analytisches Hilfsmittel bei der asymmetrischen Reduktion der prochiralen Carbonylgruppe. Es lag daher nahe, diese Methode auch zur Untersuchung der asymmetrischen Oxidation einer prochiralen Methylengruppe einzusetzen (siehe Schema XI).

Schema XI: Asymmetrische Oxidation einer prochiralen Methylengruppe.



I. katalytische Oxidation durch das Enzym-Modell

II. $LiAlH_4$

Die Verwendung der Phenylessigsäure erschien besonders aussichtsreich, da die Carboxylgruppe einerseits die C - H-Bindungen der Methylengruppe lockert, andererseits die verstärkte Diskriminierung von diastereomorphen Übergangszuständen durch H-Brücken ermöglicht. Die Enantiomerenanalyse der gebildeten Mandelsäure durch die bewährte $LiAlH_4$-Reduktion und Derivati-

sierung mit Perfluorpropionylanhydrid kann infolge der hohen Trennstufenzahl des analytischen Systems direkt mit dem entstandenen Produktgemisch erfolgen.

Die asymmetrische Oxidation von prochiralen Methylengruppen mithilfe von Cytochrom P-450 Monoxygenasen[409] verläuft unter Retention und mit hoher Stereoselektivität[368]. P.Krauß und E.Heyer[410] haben gezeigt, daß Häminchlorid in Gegenwart von Mercaptanen und geeigneten Stickstoffliganden die Hydroxylierung von organischen Substraten durch molekularen Sauerstoff katalysiert. Versuche[411] zur asymmetrischen Hydroxylierung mithilfe von optisch aktiven Liganden wie L-Cystein oder L-Histidin ließen weitere Hinweise auf den Mechanismus der Modellreaktion erwarten. Die folgenden 3 Kombinationen mit den achiralen Liganden Mercaptoethanol (ME) und Imidazol (Imi) sollten Aufschluß darüber geben, ob der S-Ligand und/oder N-Ligand am Übergangszustand beteiligt ist:

L-Cys/L-His L-Cys/Imi ME/L-His

Das Ergebnis der häminkatalysierten Oxidation von Phenylessigsäure mit der Ligand-Kombination L-Cys/L-His wird in Abb.61 (siehe S.200) gezeigt. Signal 1 ist das Lösungsmittel Ethylacetat. Die $LiAlH_4$-Reduktion des Ausgangsprodukts Phenylessigsäure (Signal 2) zu β-Phenylethanol verläuft nahezu quantitativ. Signal 4 ist dem β-Phenylethylperfluorpropionat zuzuordnen, 3 und 5 dem entsprechenden Trifluoracetat bzw. Perfluorbutyrat. Die Oxidationsprodukte sind mit insgesamt 3% in der Mischung enthalten. Die Analyse der durch Hydroxylierung des Phenylrings entstehenden o-, m- und p-Hydroxyphenylessigsäure wird einerseits durch die

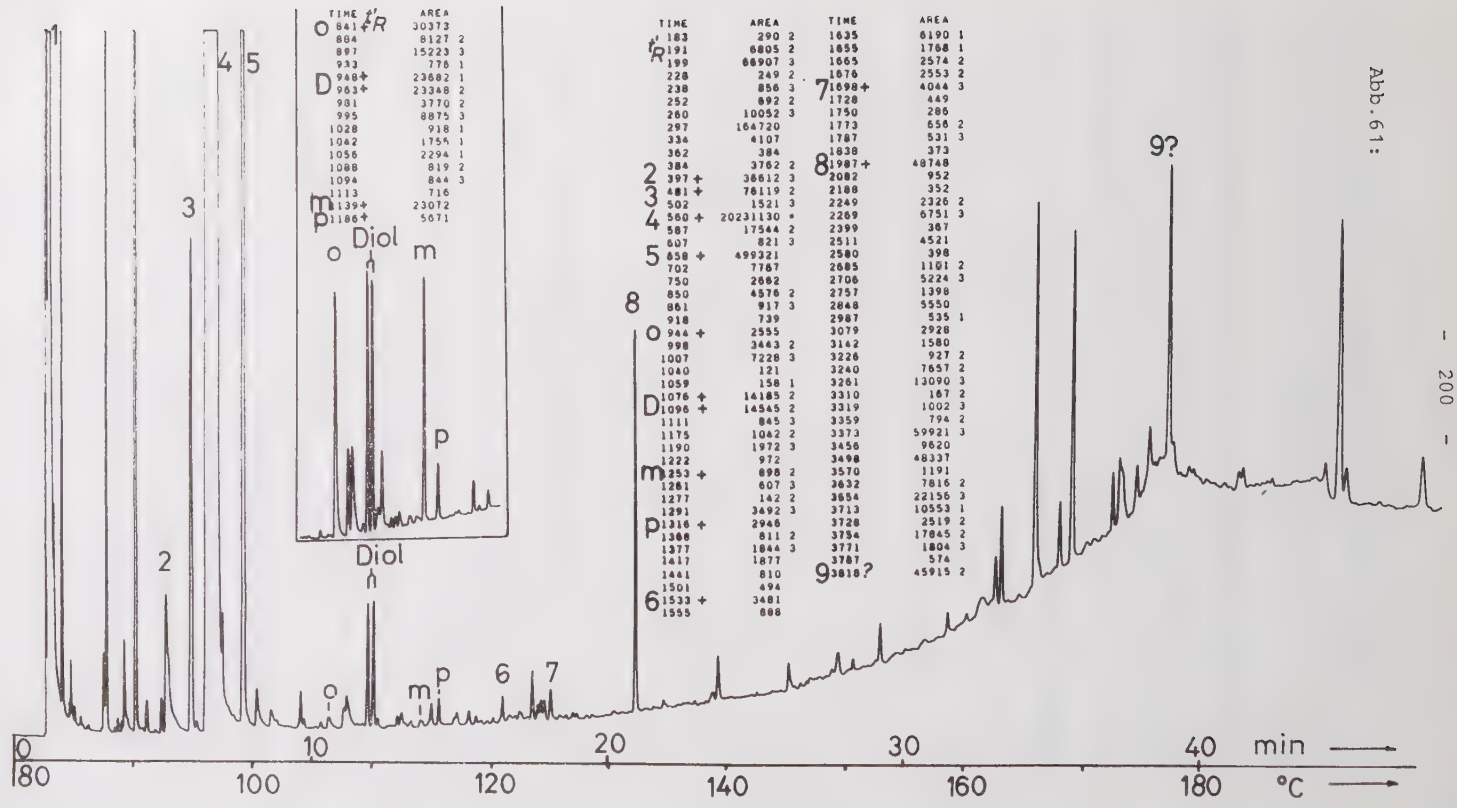
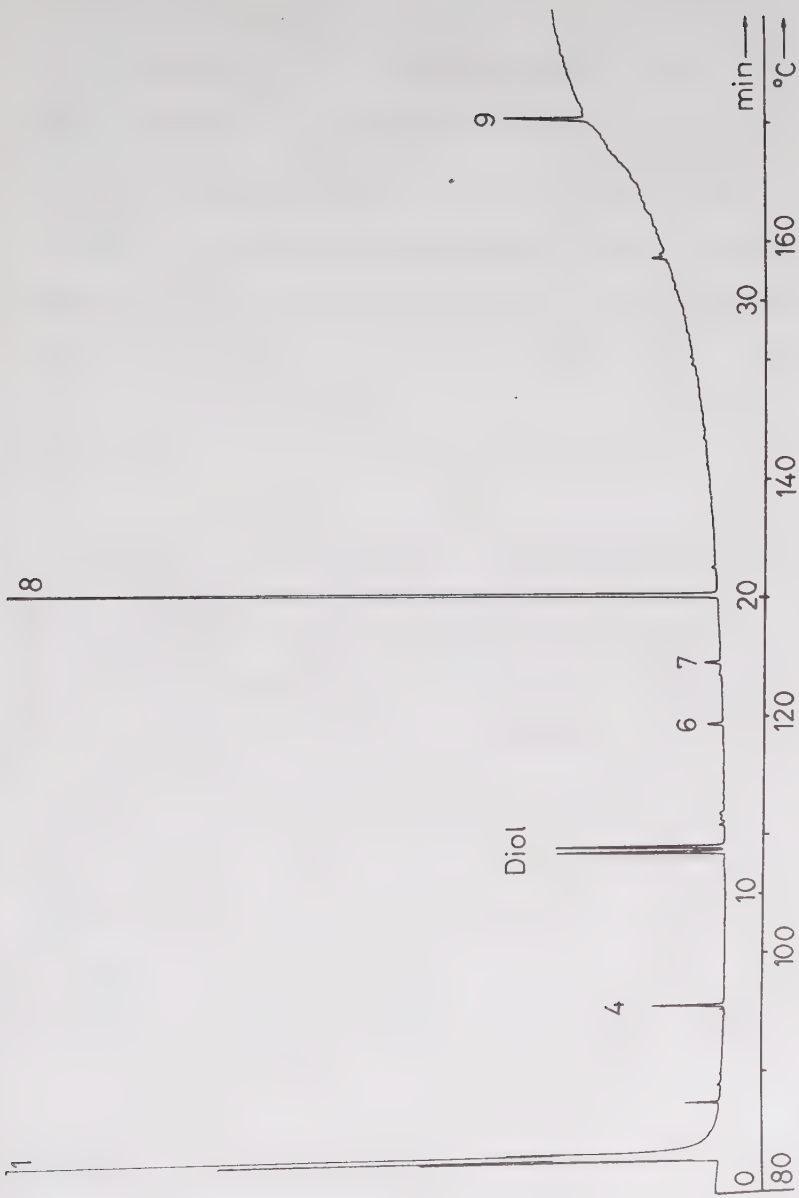

TIME
AREA
o
D
m
p
Diol
Diol
1
2
3
4
5
6
7
8
9?
o
m
p
0
10
20
30
40
min
80
100
120
140
160
180
°C

Abb. 61:

Abb.62:



Oxidationsempfindlichkeit der primär entstandenen Phenole, andererseits durch die Instabilität der Phenolperfluorpropionate erschwert. Quantitative Aussagen über die Substitutionsrichtung am Aromaten könnten einfacher durch die Analyse der TMS-Derivate der Methylester[412] erhalten werden, denn die Untersuchung der Perfluorpropionate war nur für die Enantiomerenreinheit des entstandenen Phenylglykols von Interesse. In Abb.61 ist das Chromatogramm einer gut erhaltenen Probe eingeblendet: Das m-Isomer hat einen überraschend hohen Anteil, das p-Isomer ist in relativ geringem Umfang enthalten (die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit den authentischen Substanzen). Bei höheren Retentionszeiten erscheinen zahlreiche weitere Oxidationsprodukte, deren Identität nicht vollkommen gesichert ist.

Aufgrund der geringen Enantiomerenreinheit des Phenylglykolderivats wirkte sich der Untergrund des Chromatogramms (siehe Abb.61) störend auf die Analyse aus. Durch extraktive Verteilung in verschiedenen Lösungsmitteln wurde eine Anreicherung des Phenylglykols gegenüber Phenolen und unpolareren Substanzen um mehr als 3 Zehnerpotenzen erreicht (siehe Abb.62,S.201). Das β-Phenylethanol war nur noch in geringen Mengen nachweisbar (Signal 4). Die Signale 6 - 9 sind sehr aufschlußreich. Da das eingesetzte Verfahren zur selektiven Anreicherung von vicinalen Diolen gut geeignet ist, könnten 6 - 8 den durch Epoxidierung des Phenylrings und nachfolgender Hydrolyse entstandenen stellungsisomeren Carboxymethylcyclohexadien-trans-1.2-diolen entsprechen. Signal 9 ist wahrscheinlich dem schwerer flüchtigen Derivat eines Produkts

mit 4 Hydroxylgruppen zuzuordnen, das durch Hydrolyse eines 3.4-Epoxy-trans-1.2-diols entstanden ist. Dies wäre im Hinblick auf die cancerogene Wirkung[413] von Benzol und kondensierten Aromaten von besonderem Interesse.

Abb.63 zeigt die Analyse der Probe von Abb.62 im isothermen Betrieb (0.4 at H_2, 80°C). Die beobachtete Anreicherung des R-Phenylglykolderivats (0.3 %ee) ist im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht signifikant (die größere Genauigkeit der Gaschromatographie im Vergleich zu anderen Bestimmungsmethoden manifestiert sich eher bei hohen Enantiomerenreinheiten, d.h.bei sehr ungleichen Peakflächen).

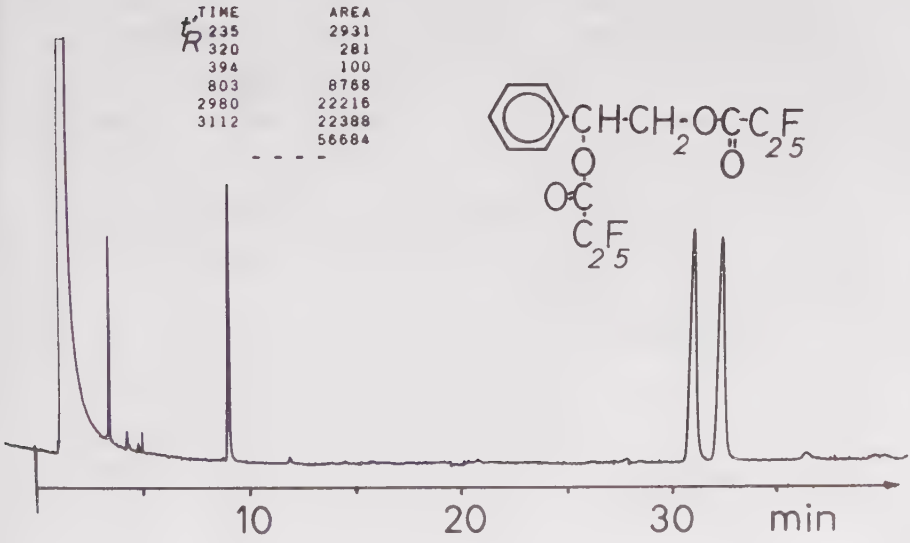
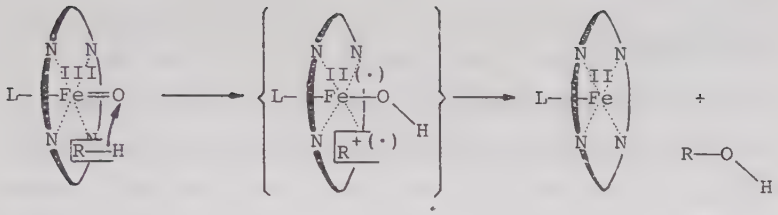


Abb.63: Zur Enantiomerenausbeute der Oxidation von Phenylessigsäure mit einem Cytochrom P-450 - Modell.

Auch die Ligand-Kombinationen L-Cys/Imi und ME/L-His führten zu annähernd racemischer Mandelsäure.
Gerade dieses Ergebnis ist aber für eine Interpretation des Mechanismus sehr wertvoll, denn die direkte Beteiligung eines optisch aktiven Liganden am Übergangszustand ließe eine meßbare Enantiomerenausbeute erwarten, wenn sich dieser Ligand auf derselben Seite des Porphyrinrings befindet, wie das Substrat. Da die Beteiligung des Mercaptanliganden auf der gegenüberliegenden Seite erfolgt[410], ist der Stickstoffligand offenbar kein Bestandteil des Übergangszustands.
Hämin ist prochiral: Blickt man z.B. von der Re-Seite auf die Molekülebene, so sind die Vinyl- und Methylgruppen an zwei Pyrrolringen jeweils im Uhrzeigersinn angeordnet. Die Addition eines achiralen fünften Liganden führt zu Enantiomeren, eines chiralen Liganden zu Diastereomeren. Da die peripheren Substituenten aber relativ weit vom Zentralatom entfernt sind, ist mit L-Cys als fünftem Liganden die Bevorzugung eines Diastereomeren so wenig zu erwarten, wie eine effektive Übertragung dieser chiralen Information auf das Substrat Phenylessigsäure.
Unter der Voraussetzung, daß der Mercaptanligand L auf der gegenüberliegenden Seite des Substrats keinen signifikanten Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Oxidation ausübt, ist das Ergebnis mit dem Oxenoid-Mechanismus[368,410,414] zu vereinbaren:



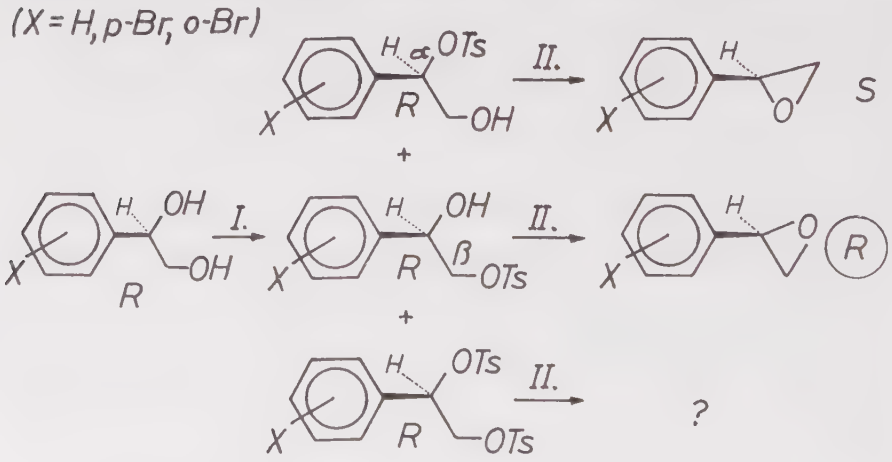
Auch auf den Mechanismus der enzymatischen Hydroxylierung mit Monoxygenasen sind Rückschlüsse möglich: Die beobachtete Stereoselektivität[368] beruht nicht auf dem Effekt einer einzelnen Aminosäure des Proteins, sondern auf der insgesamt asymmetrischen Umgebung des Aktivzentrums, die eine bevorzugte Orientierung des Substrats relativ zum Porphyrinsystem bewirkt. Hier zeigt sich eine interessante Parallele zu den Ursachen der Substratstereoselektivität bei der enzymatischen Reduktion durch Dehydrogenasen.

8. Arylsubstituierte Oxirane

8.1. Synthesen

Chirale arylsubstituierte Oxirane, die keine zusätzlichen funktionellen Gruppen enthalten, können weder klassisch noch chromatographisch über Diastereomere getrennt werden. Die Asymmetrische Synthese[415] liefert Oxirane in optischen Reinheiten bis etwa 67-85 %[416]. Die Darstellung von nahezu enantiomerenreinen arylsubstituierten Oxiranen gelingt daher nur durch racemisierungsfreie chemische Transformation von geeigneten Vorstufen, wie z.B. Arylglykolen (siehe S.139 ff.). Die Umsetzung mit HBr/Eisessig[90], die beim S-1.2-Epoxypropan mit einer maximalen Racemisierung von 1.8 % verlief (siehe S.12), ergab R-(+)-Styroloxid mit bedeutend niedrigerer optischen Rotation[90], als die Hydroxytosylatmethode[312,417] (siehe Schema XII).

Schema XII: Synthese von optisch aktiven arylsubst. Oxiranen:



I. p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin

II. $NaOCH_3$ / CH_3OH / $CHCl_3$

Die Darstellung von R-Styroloxid im präparativen Maßstab (>20g) setzte eine Optimierung der Literaturvorschrift[417] voraus. Da die Reduktion der freien R-Mandelsäure (Merck AG) nach der Literatur sich als zu aufwendig[312], feuergefährlich[56] oder unergiebig[90] erwies oder ein mit Mandelsäure verunreinigtes R-Phenylglykol lieferte[337], wurden die günstigsten Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen (siehe Exp. Teil) in mehreren Testansätzen gesucht. Die unumgesetzte Mandelsäure konnte durch Wasserdampfdestillation entfernt werden; Extraktion der Etherlösung mit Na_2CO_3-Lösung war jedoch die einfachste Lösung des Problems, das ursprünglich zu einem Streit über die korrekte optische Rotation des Phenylglykols geführt hatte[56].
Die hohe Enantiomerenreinheit des durch $LiAlH_4$ gebildeten Produkts wurde in Abb. 8b (siehe S.48) gezeigt. Offenbar findet mit $LiAlH_4$ nicht die im basischen Milieu beobachtete Racemisierung von Mandelsäure[418,419] oder Mandelsäurederivaten[420,421] statt, die mit der Abstraktion eines Protons vom benzylständigen Asymmetriezentrum erklärt wurde[6,421] [2.3-Butandiol epimerisierte ebenfalls nicht in Gegenwart von $LiAlH_4$ (siehe Abb.6, S.35), im Gegensatz zu der raschen Epimerisierung des Mono- oder Dinatriumsalzes[422]]. Eine Enantiomerenreinheit des Phenylglykols von >99.9 %ee wurde durch Umkristallisieren erreicht (siehe S.145), aber die Messung der optischen Rotation war mit einem Fehler von etwa 2% behaftet (siehe Anhang).
Die Umsetzung mit p-Toluolsulfonylchlorid (Molverhältnis 1:1) sollte aus statistischen Gründen in einem Gemisch von unreagiertem Glykol, zwei stellungsisomeren Monotosylaten und dem Ditosylat resultieren; aufgrund der sperrigen Phenylgruppe ist allerdings eine bevorzugte Tosylierung der sterisch weniger gehinderten 2-Stellung zu erwarten.

Um eine mögliche Kontamination des R-Styroloxids mit dem S-Antipoden zu vermeiden (siehe Schema XII), wurde an Stelle des rohen Tosylatgemisches[417] das umkristallisierte R-Phenylglykol-ß-tosylat[312] in die Cyclisierung mit $NaOCH_3$ eingesetzt. Gerade bei größeren Ansätzen ist eine rasche Aufarbeitung notwendig, da andernfalls ein Teil des gebildeten Styroloxids durch Solvolyse verloren geht.

Die Isolierung des Ditosylats[312] schien von Interesse, da es zur Synthese eines chiralen 1.2-Diphosphanliganden verwendet werden konnte (dieser Plan wurde nach der Publikation von Bosnich[142] nicht mehr weiterverfolgt, siehe aber Lit.[423]). Kristallisationsversuche aus der Mutterlauge des Phenylglykol-ß-tosylats mit Benzol/Hexan führten nicht zum Erfolg. Aus Methanol wurden Nadeln einer optisch inaktiven Substanz isoliert, die als Di-p-tolylsulfon[424] identifiziert wurde. Auch durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) wurde kein Ditosylat erhalten. Destillierte man das zur Tosylierung eingesetzte Pyridin aber nur über KOH und nicht zusätzlich über Chlorsulfonsäure, so konnten aus der Mutterlauge des Monotosylats durch Kristallisation aus Ethanol/Hexan 2g (3%) Ditosylat isoliert werden. Zur Erklärung dieser überraschenden Beobachtung wird angenommen, daß die Tosylierung der α-Stellung durch Verunreinigungen des Pyridins (eventuell Amine) katalysiert wurde, während mit Pyridin aufgrund seiner spezifischen Beteiligung am Reaktionsmechanismus ein sterisch stark gehinderter Übergangszustand auftreten würde.

Da die Synthese[425] des racemischen p-Bromstyroloxids durch Cyclisierung des $NaBH_4$-Reduktionsproduktes von p-Bromphenacyl-

bromid nicht auf das optisch aktive Oxiran übertragen werden kann, wurde racemisches p-Bromphenylglykol in einer Testreaktion nach Schema XII umgesetzt. Die p-Bromgruppe erwies sich als günstig, da sie die diffizile[426] Kristallisation des ß-Tosylats beträchtlich erleichterte. Die Darstellung von insgesamt 29.4g (55%) R-(+)-p-Bromstyroloxid aus 57.8g des mikrobiologisch gewonnenen R-(-)-p-Bromphenylglykols zeigt, daß die billig erhältliche Bäckerhefe sinnvoll in der vielstufigen Synthese einer optisch aktiven Verbindung im präparativen Maßstab eingesetzt werden kann. Das Ditosylat konnte auch hier nur dann gefaßt werden, wenn das in die Tosylierung eingesetzte Pyridin nicht über Chlorsulfonsäure destilliert worden war.

o-Bromstyroloxid ist in der Literatur nicht beschrieben. Racemisches o-Bromphenylglykol wurde nach Schema XII umgesetzt. Die o-Bromgruppe wirkte sich ungünstig aus, denn das rohe Tosylat konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Die Umsetzung von 12.7g des mikrobiologisch dargestellten R-(-)-o-Bromphenylglykols zu 6.8g (59%) R-(-)-o-Bromstyroloxid war die neunte und zehnte Stufe der Synthese aus Anthranilsäure (siehe Schema VII,S.134 und Schema VIII,S.140).

Die ^{1}H-NMR-Spektren der Oxirane sind in Kap. 9 abgebildet, die übrigen Spektren im Anhang.

8.2. Enantiomerenreinheit und korrigierte spezifische optische Rotation der arylsubstituierten Oxirane.

Da bisher keine geeignete Methode zur Verfügung stand, um die Enantiomerenreinheit oder die korrigierte spezifische optische Rotation von Styroloxid zu bestimmen, ist es nicht verwunderlich, daß in der Literatur eine beträchtliche Konfusion über diese Fakten besteht.

Eliel[417] erhielt aus R-Mandelsäure (o.R. 82%) über R-Phenylglykol (nach "Verdünnen" mit dem racemischen Glykol auf 165%) ohne Zwischenisolierung des Tosylats R-Styroloxid mit $[\alpha]_D^{25}$= +16.51°(unverdünnt). Da das (nach erneutem Verdünnen auf 500%) durch $LiAlH_4$-Reduktion des Oxirans erhaltene α-Phenylethanol eine optische Reinheit von 8.5% aufwies, wurde auf 85% "Erhalt der optischen Reinheit" geschlossen[417]. Diese Rechnung enthält – abgesehen von der geringen Genauigkeit dieser Methode – einen gedanklichen Fehler, denn die Kristallisation des Phenylglykols war wohl mit einer zumindest partiellen Anreicherung des R-Antipoden verbunden, d.h. die angenommene Racemisierung wurde zu gering berechnet.

Bezugnehmend auf Eliel[417] schätzte Berti[312] für ein über umkristallisiertes R-Phenylglykol-ß-tosylat erhaltenes R-Styroloxid mit $[\alpha]_D^{20}$= +34.2°(unverdünnt) eine"optische Reinheit von >90% (< 5% Inversion)", für ein Oxiran mit $[\alpha]_D^{20}$= +32.9° (unverdünnt)[427] aber eine "optische Reinheit von etwa 95%".

Da die $LiAlH_4$-Reduktion von Styroloxid das Nebenprodukt ß-Phenylethanol (8%) und eine unbekannte Substanz (5%) lieferte[428], wurde gelegentlich[428,429] die gefundene optische Rotation des α-Phenylethanols (87%) auf 100% chemische Reinheit extrapoliert.

Dieses Verfahren ist sehr zweifelhaft, da auch geringe Verunreinigungen einen drastischen Einfluß auf die optische Rotation ausüben können[430]. In der Literatur sind zahlreiche verschiedene Drehwerte für α-Phenylethanol berichtet (siehe auch S.154), aber die korrigierte spezifische optische Rotation des reinen Antipoden ist nicht bekannt, sodaß auf diesem Weg keine Auskunft über die Enantiomerenreinheit des Styroloxids erhalten werden kann.

Kürzlich[432] wurde eine "optische Reinheit" des nach Eliel[417] synthetisierten Styroloxids über die $LiAlH_4$-Reduktion zu α-Phenylethanol aus der Diastereomerenreinheit des MTPA-Derivats[431] von 84% bestimmt, "in Übereinstimmung mit den berichteten Werten[417]".Verschiedene Faktoren könnten zu diesem Ergebnis beigetragen haben:

(a)Die (nicht erfolgte[432]) Angabe der chiroptischen Eigenschaften der eingesetzten Mandelsäure wäre ohnehin von fraglichem Wert, da das Phenylglykol durch Kristallisation gereinigt wird.

(b)Während die Spektren des umkristallisierten Phenylglykol-ß-tosylats (siehe Anhang) kein α-Isomer erkennen lassen (dieser Befund wird durch die $LiAlH_4$-Reduktion zu α-Phenylethanol bestätigt[327,434]), erwartet man die Anwesenheit des Phenylglykol-α-tosylats in der rohen Tosylatmischung nach den Erfahrungen beim Ditosylat in Anteilen, die von der Reinheit des eingesetzten Pyridins abhängen. Die Enantiomerenzusammensetzung des Oxirans ist nicht unbedingt proportional zur Isomerenzusammensetzung des Monotosylats.

(c)Racemisierung des benzylständigen Asymmetriezentrums ist

unter den stark basischen Bedingungen der Cyclisierung nicht vollkommen auszuschließen.

(d)Die racemisierungsfreie Reduktion des Oxirans mit $LiAlH_4$, die u.a. bei der Synthese von chiraler Essigsäure vorausgesetzt wurde[433], kann auch durch das Argument der intakt gebliebenen C—O-Bindung nicht schlüssig bewiesen werden, aber die Abstraktion eines Protons vom Asymmetriezentrum erscheint nach den oben beschriebenen Erfahrungen mit $LiAlH_4$ nicht wahrscheinlich.

(e)Eine große Fehlerquelle liegt in den bekannten Nachteilen der Diastereomerenmethode, z.B. könnte der relativ niedrig erscheinende Wert von 84%[432] zumindest teiweise durch mangelnde Enantiomerenreinheit des eingesetzten Derivatisierungsmittels verursacht worden sein.

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit von R-Styroloxid gelang nun erstmals durch die racemisierungsfreie Ringöffnung mit NH_3, Derivatisierung der resultierenden α-Aminoalkohole mit Perfluorpropionsäureanhydrid und Enantiomerenanalyse mit "Chirasil-Val" (siehe Kap.8.3).

Die Enantiomerenreinheit des aus R-Phenylglykol-ß-tosylat synthetisierten R-Styroloxids betrug mindestens (99.5±0.3 %ee). Die gemessene optische Rotation α_D^{20}= + 35.81° (unverdünnt) wird auf α_D^{20}= +(36.0±0.3)° korrigiert. Der spezifische Drehwert des Styroloxids wurde wiederholt publiziert, aber für die abgelesene Rotation ist kein Literaturwert verfügbar. Da d nur in einem Fall angegeben wurde, bestimmten wir d_4^{20}=1.051, in Übereinstimmung mit dem Literaturwert[427]. Die spezifische optische Rotation von reinem R-Styroloxid beträgt (Fehler ±1%):

$[\alpha]^{20}$= +34.2°(D); +35.8°(578); +40.7°(546); +69.7°(436) (jeweils unverdünnt). Der Wert von Berti[312] wird bestätigt. Gelegentlich in der Literatur berichtete niedrigere Drehwerte[90,427] entsprechen demnach Präparaten geringerer Enantiomerenreinheit. Der Wert $[\alpha]_D^{20}$= -37.1°(unverdünnt)[434] für den S-Antipoden erscheint etwas zu hoch gegriffen.

Dem oben beschriebenen R-p-Bromstyroloxid wird aufgrund der hohen Enantiomerenreinheit des R-p-Bromphenylglykols und der hohen chemischen Reinheit des R-p-Bromphenylglykol-ß-tosylats in Analogie zum R-Styroloxid eine Enantiomerenreinheit von > 99 %ee zugeordnet. Unter dieser Voraussetzung beträgt die spezifische optische Rotation von reinem R-p-Bromstyroloxid: $[\alpha]^{20}$= +1.3(±30%)°(D); +1.3(±30%)°(578); +1.8(±20%)°(546); +6.1(±7%)°(436); +16.5(±2%)(365) (jeweils c = 1/ Aceton). Bei niedrigen Drehwerten sind die Fehler infolge des Meßfehlers der optischen Rotation teilweise beträchtlich, da α^{20} bei c = 1 nur 1% von $[\alpha]^{20}$ beträgt. Im Gegensatz zu R-Styroloxid konnte R-p-Bromstyroloxid nicht in Reinsubstanz vermessen werden (Fp. 30°C).

Da sich o-Bromphenylglykoldiperfluorpropionat an "Chirasil-Val" nicht in die Enantiomeren auftrennen ließ, wurde die Enantiomerenzusammensetzung von R-o-Bromstyroloxid durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart des chiralen Verschiebungsreagens Yb(hfbc)$_3$ bestimmt (siehe Kap.9). Die relativ niedrige Enantiomerenreinheit des Oxirans von ungefähr 87 %ee hat im Wesentlichen 2 Ursachen:

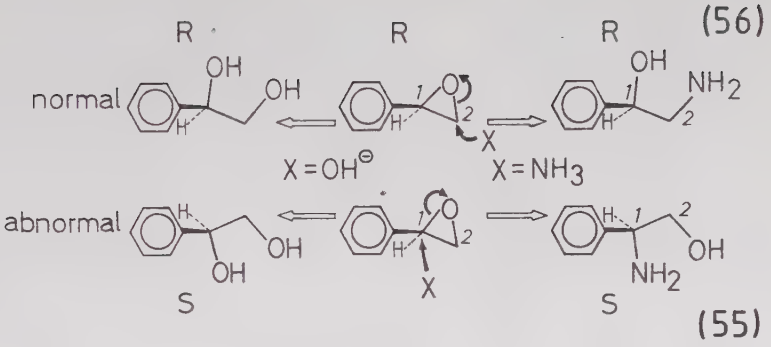
(a) Die mikrobiologische Darstellung von R-o-Bromphenylglykol verläuft mit verminderter Stereoselektivität.

(b) Die Anwesenheit des R-o-Bromphenylglykol-α-tosylats im öligen Tosylat kann nicht ausgeschlossen werden.

Die spezifische optische Rotation von reinem R-o-Bromstyroloxid beträgt [Fehler etwa ±(2-3)%]: $[\alpha]^{20}$= -47°(D); -49°(578); -56°(546); -99°(436); -165°(365) (jeweils c = 1/ Aceton).

8.3. Stereoselektivität der Ringöffnung von arylsubstituierten Oxiranen mit Basen.

Die säurekatalysierte Ringöffnung von Styroloxid verläuft, in Abhängigkeit vom Lösungsmittel[427], mit wechselnden Anteilen von Inversion und Retention ("borderline"-S_N2-Mechanismus[382,429]). Der stereochemische Verlauf der basenkatalysierten Ringöffnung ist weniger genau untersucht: Wird das Oxiran durch ein Hydroxylatanion hydrolysiert, so sind die beiden OH-Gruppen des resultierenden Diols ununterscheidbar. 1968 schloß Audier[435] aus der Abwesenheit eines (107+2)-Peaks im MS von Phenylglykol, das durch Hydrolyse von racemischem Styroloxid in $H_2{}^{18}O$ erhalten worden war, den 100% normalen Angriff der Base (an C_2, siehe Schema XIII). Da die ^{18}O-Anreicherung des Lösungsmittels aber nur 1.5% betrug und bereits in $H_2{}^{16}O$ ein (107+2)-Peak von 0.5% erhalten wurde[435], erscheint dieses Ergebnis nicht signifikant, zumal in homologen Oxiranen mit zwei Asymmetriezentren stets beide Angriffsrichtungen für OH^- beobachtet wurden[435]. Während bei der S_N2-Ringöffnung von endständigen aliphatischen Oxiranen aus sterischen Gründen eine überraschend hohe Stereoselektivität zugunsten des normalen Angriffs gefunden wird (vgl. S.178 und Tab. S.171), beobachtet man bei arylsubstituierten



Schema XIII: Basenkatalysierte Ringöffnung von R-Styroloxid.

Oxiranen in der Regel beide Angriffsrichtungen, da die Konjugation des Oxiranrings mit dem aromatischen System[382] zu einem komplizierten Zusammenspiel von sterischen und elektronischen Effekten[425] führt.

C.Dupin und J.F.Dupin[57] führten die basische Hydrolyse von S-Styroloxid durch und leiteten aus der optischen Rotation des umkristallisierten Phenylglykols den 100% stereoselektiven Verlauf der Ringöffnung ab.

Falls dieser Befund zutraf, sollte die Enantiomerenreinheit des nach Schema XII synthetisierten R-Styroloxids durch Hydrolyse in wässriger Na_2CO_3-Lösung, Derivatisierung und Gaschromatographie an "Chirasil-Val" bestimmt werden können. Um eine Verfälschung durch eventuell unreagiertes R-Styroloxid zu vermeiden, wurde die Na_2CO_3-Lösung gewaschen mit $CHCl_3$, das Glykol mit Ether extrahiert und ohne Kristallisation analysiert.

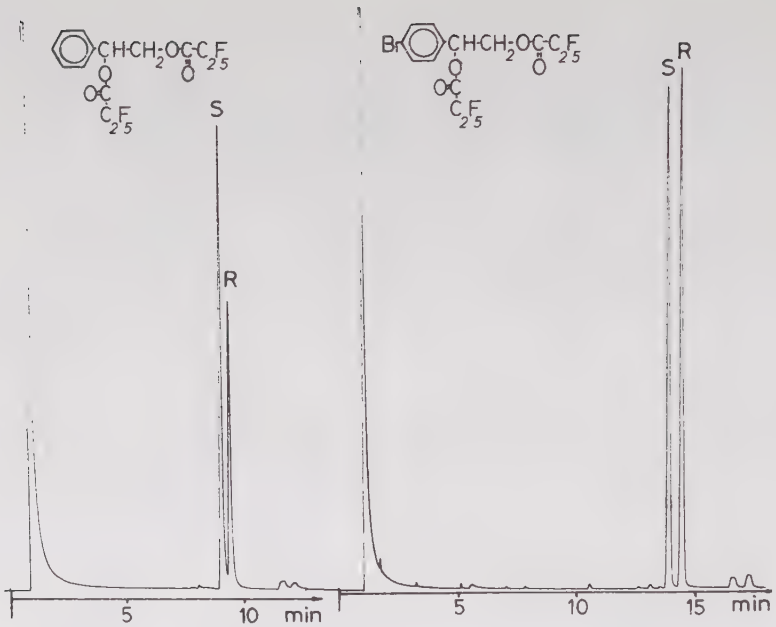


Abb.64: Stereoselektivität der Hydrolyse (in wässriger Na_2CO_3-Lösung) von:
a) R-Styroloxid b) R-p-Bromstyroloxid

Das Ergebnis war enttäuschend (siehe Abb.64a): Es war ein Gemisch von (60.4±0.4)% S- und (39.6±0.4)% R-Phenylglykol entstanden (4 Messungen wurden ausgewertet). Unter der Voraussetzung einer reinen S_N2-Reaktion[436] waren die beiden Kohlenstoffatome im Verhältnis $C_1 : C_2 = 1.53\pm0.04$ angegriffen worden,wenn man für R-Styroloxid (99.5±0.3) %ee zugrundelegt (siehe unten). Offenbar hatten die tunesischen

Autoren[57] das gebildete Phenylglykol bis zu einer hohen Enantiomerenreinheit umkristallisiert.

Bei der Hydrolyse des R-p-Bromstyroloxids wurde die Reihenfolge des vorherrschenden Enantiomers vertauscht: (51.60±0.07)% R- und (48.40±0.07)% S-p-Bromphenylglykol, entsprechend C_2 : C_1 = 1.07±0.01 (Mittelwert aus 3 Messungen).

Die Begünstigung des normalen Angriffs durch den elektronenziehenden p-Bromsubstituenten läßt darauf schließen, daß ähnlich wie bei der $LiBH_4$-Reduktion[425] beim abnormalen Angriff die ursprünglich vorhandene Bindung schneller getrennt wurde, als die neue Bindung gebildet wurde, sodaß eine positive Partialladung an C_1 entstand (die durch den elektronenziehenden Substituenten destabilisiert wurde).

Die gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenreinheit der arylsubstituierten Oxirane mit "Chirasil-Val" ist unter folgenden Voraussetzungen möglich:

An Stelle des Hydroxylatanions ist ein geeignetes Nukleophil einzusetzen, das analytisch unterscheidbare Stellungsisomere liefert. Diese dürfen keine nachfolgende Interconversion erleiden (vgl. S.152) und müssen an "Chirasil-Val" in die Enantiomeren aufspalten.

Der normale Angriff darf nicht von Racemisierung begleitet sein. Erfolgt die Analyse mit dem abnormalen Produkt, so muß die ausschließliche Walden-Inversion des Asymmetriezentrums gezeigt werden.

Die Ringöffnung von R-Styroloxid mit NH_3 zu einem Gemisch von S-2-Hydroxy-(1-phenylethyl)amin (55) und R-2-Amino-1-phenylethanol (56) (siehe Schema XIII) erfüllte diese Bedingungen in nahezu idealer Weise.

Die Umsetzung des Styroloxids erfolgte nach der Methode von Castro[437], aber im Mikromaßstab. Durch den so ermöglichten NH_3-Überschuß von 200:1 wurde die Bildung von dialkylierten[438] Aminen unterdrückt. Die resultierenden α-Aminoalkohole wurden durch wiederholte Flüssigextraktion in verschiedenen Medien gereinigt und aus der Etherlösung derivatisiert.

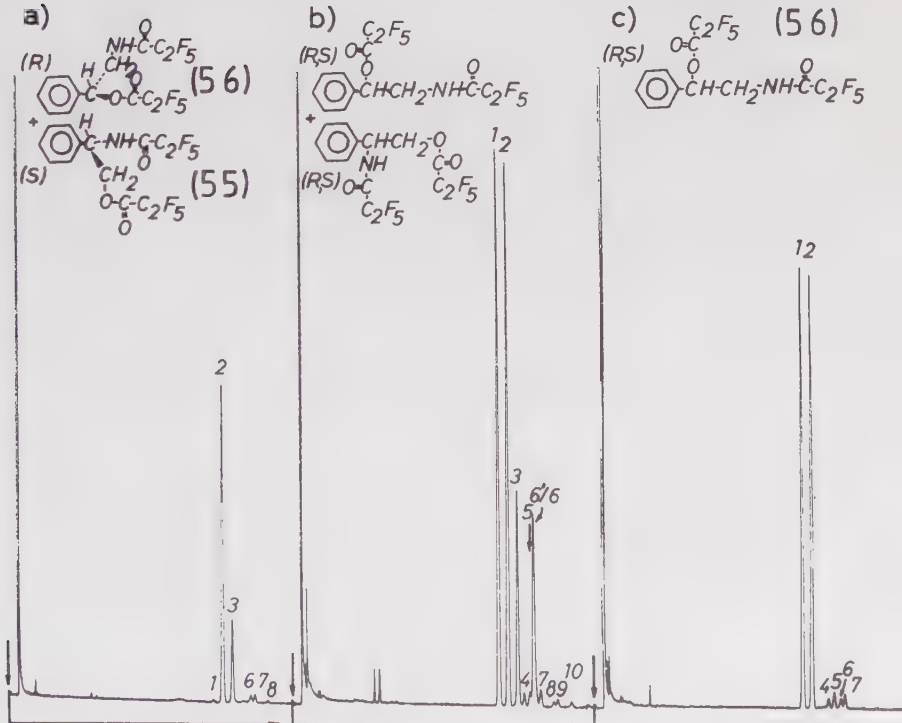
Abb.65 zeigt links das Reaktionsprodukt von NH_3 mit R-Styroloxid (a), in der Mitte mit kommerziellem racemischem Styroloxid (b); Abb.65,c) erlaubt die Zuordnung der Stellungsisomeren durch Vergleich mit einer kommerziellen Probe von racemischem (56).

Abb.65,a) zeigt die hohe Enantiomerenreinheit von (56) [(99.5 ±0.3) %ee], wobei erwartungsgemäß der R-Antipode (Signal 2) gegenüber dem S-Antipoden (Signal 1) überwiegt. Dieses Ergebnis beweist nicht nur die hohe Enantiomerenreinheit des eingesetzten R-Styroloxids, sondern auch den nahezu racemisierungsfreien Verlauf der Ringöffnung. Die möglichen Ursachen für das Auftreten von S-(56) (Signal 1) sind a priori ununterscheidbar, aber die basenkatalysierte Racemisierung des benzylständigen Asymmetriezentrums ist hier nicht sehr wahrscheinlich (bei Mandelsäurederivaten wird dagegen aufgrund der Carbonylgruppe in Homobenzylstellung eine relativ stabile Endiol-Form diskutiert[6]).

Auch das abnormale Produkt (Signal 3) ist von hoher Enantiomerenreinheit. Die genaue Bestimmung wird hier jedoch durch das Signal 6 erschwert, das einem der beiden stellungsisomeren gemischten PFP/HFB-Derivate von R-(56) zuzuordnen ist. Aufgrund der elektronischen Auswertung des Isomerenverhältnisses aus den

Signalen 6 und 7 (sowie deren Antipoden 4 und 5) in Abb.65,c) wurde aus den Signalen 3,6 und 7 in Abb.65,a) die Enantiomerenreinheit von (55) zu >99 %ee abgeschätzt. Die angenommene Waldeninversion wird durch die Elutionsreihenfolge des Diper-

Abb.65: Ringöffnung von R-Styroloxid (a) bzw. racemischem Styroloxid (b) mit NH_3 nach S_N2; Zuordnung der Stellungsisomeren durch Vergleichsmessung (c). Chromatographische Bedingungen: "Chirasil-Val", 0.4 at H_2, 134°C.



fluorpropionats von (55) an "Chirasil-Val" bestätigt: Der S-Antipode wird stärker retardiert, in Analogie zu der für (56) und dessen Homologen aufgestellten Regel[29].

Die Regioselektivität der Oxiranringöffnung, die mit dem Hydroxylatanion in der Form eines Enantiomerenverhältnisses konserviert worden war, kann mit NH_3 als Nukleophil nur ungefähr angegeben werden: Das Diastereomerenverhältnis (56):(55) konnte sich beim Phasenübergang flüssig-flüssig aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeiten und pK_s-Werte verschoben haben. Der aus Abb.65,a) entnommene Wert beträgt: $C_2 : C_1 = 3.7$, in Übereinstimmung mit den Literaturwerten 3.6[437] bzw. 3.9[438].

9. Versuche mit chiralen NMR-Verschiebungsreagentien.

Nachdem Pirkle[81] die Enantiomerendifferenzierung in chiralen Solventien und Hinckley[439] die Lanthanidverschiebungsreagentien in die NMR-Spektroskopie eingeführt hatten, vereinigte Whitesides[440] diese beiden Ideen in den chiralen Verschiebungsreagentien[37,441,442].

Getrennte Signale für das freie und das gebundene Substrat (Donor-Acceptor-Komplex) können bei tiefen Temperaturen erhalten werden[443], aber bei Raumtemperatur erfolgen die Austauschvorgänge so rasch gegenüber der NMR-Zeitskala, daß ein Koaleszenzsignal beobachtet wird. Der damit verbundene Informationsverlust macht theoretische Untersuchungen inanbetracht der großen Zahl möglicher Ligandanordnungen und deren raschen Interconversionen[444,445] zu einem schwierigen,wenn nicht aussichtslosen Unterfangen.

Mit chiralen Verschiebungsreagentien wird die Situation noch unübersichtlicher, denn die enantiomeren Substrate S_S und S_R konkurrieren um den Lanthanidkomplex L in gekoppelten Gleichgewichten:

$$S_S + S_R{\cdot}L' \underset{k_{-R}}{\overset{k_R}{\rightleftharpoons}} S_S + L + S_R \underset{k_{-S}}{\overset{k_S}{\rightleftharpoons}} S_S{\cdot}L' + S_R$$

Neben den unterschiedlichen Bildungskonstanten[440] der diastereomeren Komplexe $S_R{\cdot}L'$ und $S_S{\cdot}L'$ sind noch andere Faktoren für die Differenz der chemischen Verschiebung ($\Delta\Delta\nu$) der enantiotopen Kerne verantwortlich[37], z.B. die unterschiedliche chemische Verschiebung der Substratsignale in den diastereomeren Komplexen [da das paramagnetische Zusatzfeld des Lanthanidions überwiegend durch den Raum wirkt ("pseudo-contact

shift"-Mechanismus)[445,446], ist u.a. der Abstand des beobachteten Kerns zum Zentralion zu betrachten].

Im Vergleich zu chromatographischen Methoden zur Analyse der Enantiomerenzusammensetzung sind chirale Verschiebungsreagentien mit ernsthaften Nachteilen behaftet (siehe S.9). Da sie aber gerade aufgrund ihrer unspezifischen Wirkungsweise vielseitig[37] anwendbar sind, kann auf ihren Gebrauch nicht vollkommen verzichtet werden. Bei den o-Bromderivaten der Mandelsäure und des Styroloxids stellten sie eine wichtige Ergänzung zu der in allen übrigen Fällen vorteilhaften Gaschromatographie mit chiralen Trennphasen dar. Um einen besseren Einblick in das chirale Erkennen mit Lanthanidverschiebungsreagentien zu erhalten, wurden auch die p-Bromderivate, sowie Styroloxid und 1.2-Epoxypropan untersucht.

Der Einsatz von chiralen Ytterbium-Verschiebungsreagentien[447] ist nach unserer Kenntnis noch nicht berichtet worden. Ein Nachteil des Yb gegenüber Eu ist die drastisch erhöhte Linienverbreiterung[82]; andererseits bewirkt der relativ kleine Ionenradius größere Komplexbildungskonstanten[38] und grenzt die möglichen Spezies auf monomere 1:1-Komplexe ein[445].

Folgende Lanthanidverschiebungsreagentien wurden verwendet:

$Yb(tfc)_3$ Ytterbium-tris(trifluoracetyl-1R-campherat)

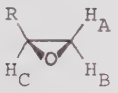
$Yb(hfbc)_3$ Ytterbium-tris(heptafluorbutyryl-1R-campherat)

$Eu(tfc)_3$ Europium-tris(trifluoracetyl-1R-campherat)

$Eu(tbc)_3$ Europium-tris(t-butylhydroxymethylen-1R-campherat)

Die vorgenommenen Kombinationen von Substrat, Verschiebungsreagens und Lösungsmittel erscheinen relativ willkürlich, aber eine vollständigere Untersuchung war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, zumal jeweils verschiedene Molverhält-

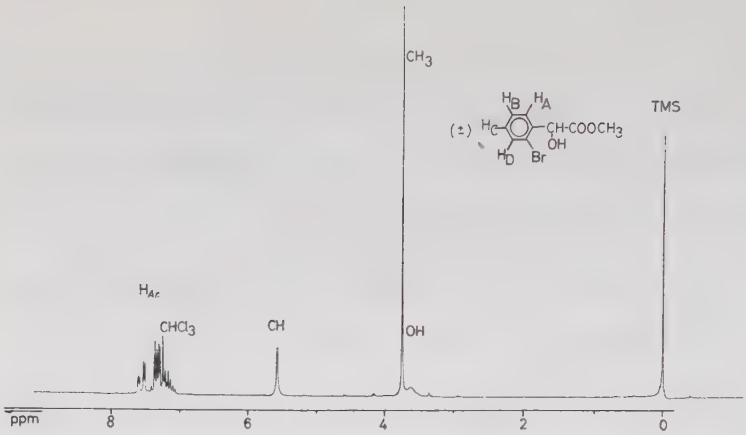
nisse getestet werden müssen (die exemplarisch gezeigten NMR - Spektren wurden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit herangezogen, welche die Kenntnis des ^{1}H-NMR-Spektrums des Substrats allein und des racemischen Substrats sowie der Probe jeweils in Anwesenheit des Verschiebungsreagens voraussetzt). Die Literaturzuordnung der Oxiranprotonen im ^{1}H-NMR-Spektrum von 1.2-Epoxypropan[448] und Styroloxid[449] wurde für o-Bromstyroloxid und p-Bromstyroloxid übernommen(ABC ≈ ABX-System; die ^{1}H-^{1}H-spin-spin-Kopplungskonstanten J der Oxiranprotonen tragen das gleiche relative Vorzeichen[450]):

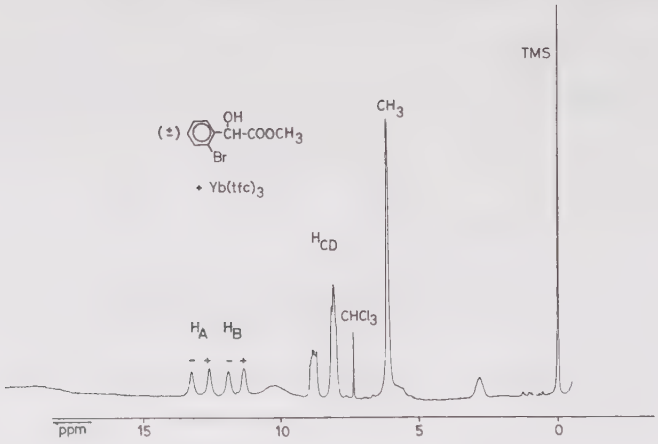


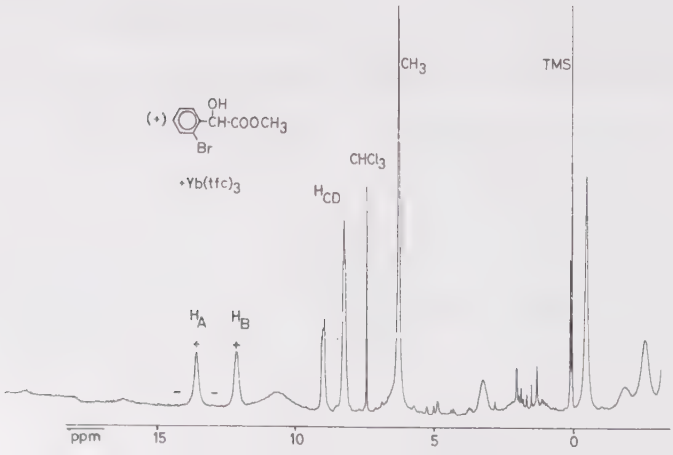
	ν_C	ν_B	ν_A	J_{AB}	J_{AC}	J_{BC}
	δ [ppm]			[Hz]		
R = p-Bromphenyl	3.81	3.12	2.73	5.4	2.5	4.0
R = o-Bromphenyl	4.14	3.17	2.63	6.0	2.6	4.1

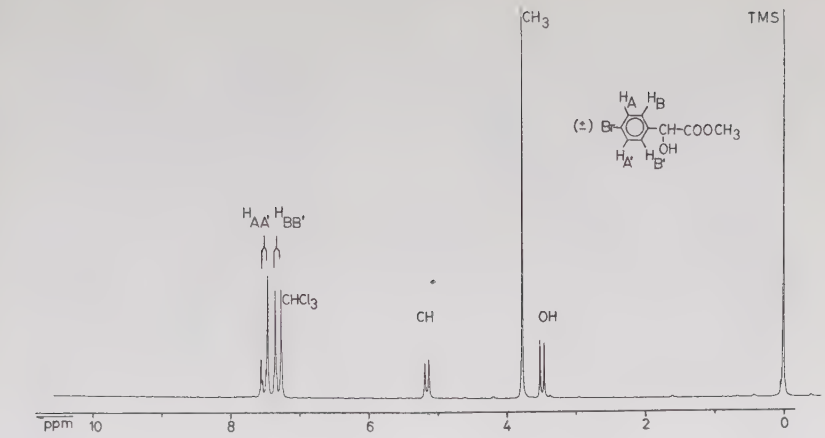
Die bifunktionellen Mandelsäureester werden von $Yb(tfc)_3$ bevorzugt an der Hydroxylgruppe angegriffen, die Estermethylgruppen werden daher nicht aufgespalten. Ähnlich wie im System 2-Phenyl-2-butanol / $Eu(hfbc)_3$[442] erfahren von den aromatischen Protonen die ortho-ständigen die größte Aufspaltung. Die optisch aktiven Ester scheinen enantiomerenrein zu sein; die Gegeneichung durch Gaschromatographie ergab aber für die p-Bromverbindung nur 93.8 %ee. Die angeblich quantitative Enantiomerenreinheit von Substraten ("99±1%") , bestimmt mit NMR-Verschiebungsreagentien, ist in der Literatur häufig anzutreffen (siehe z.B. Lit.[430]).

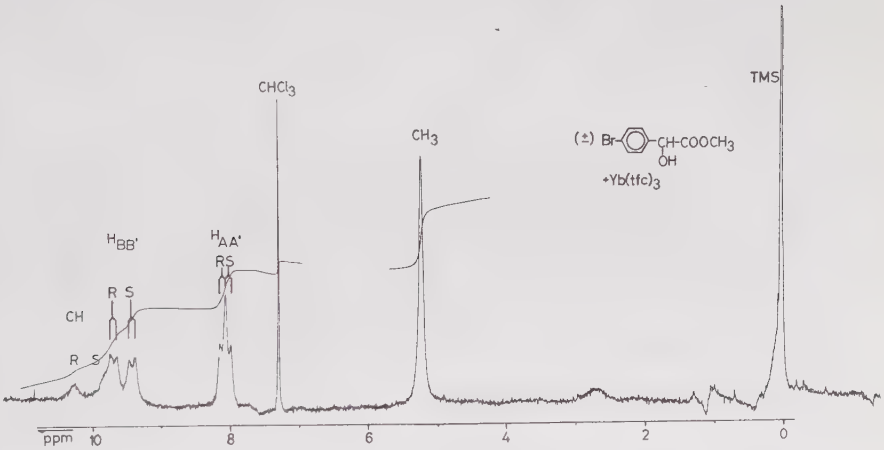
(Alle FT-^{1}H-NMR-Spektren wurden bei 90 MHz aufgenommen.)

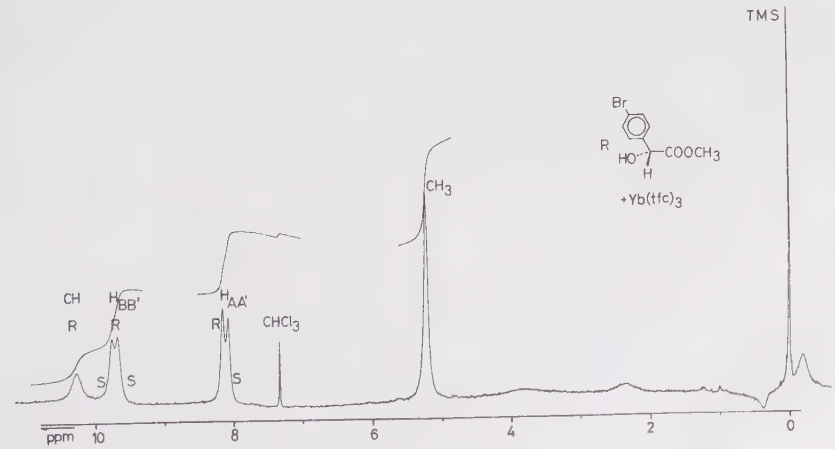

CH3
TMS
HB HA
(±) HC CH-COOCH3
OH
HD Br
HAr
CHCl3
CH
OH
ppm
8
6
4
2
0


TMS
CH3
(±) OH CH-COOCH3
Br
+ Yb(tfc)3
HCD
CHCl3
HA HB
ppm
15
10
5
0

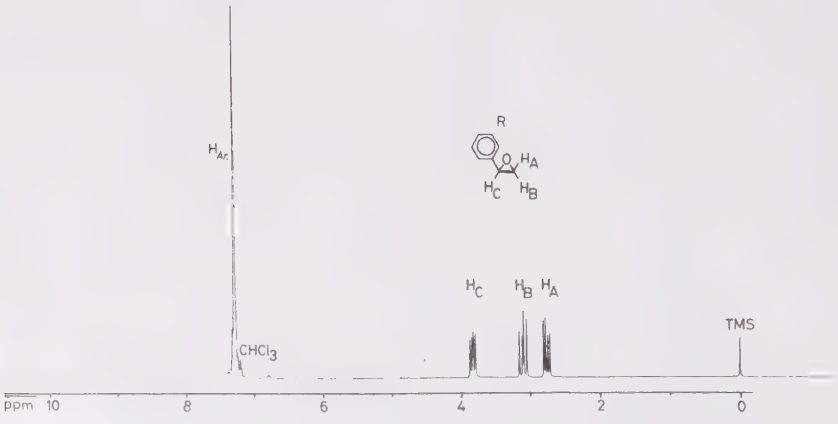

CH3
TMS
(+) OH CH-COOCH3
Br
+Yb(tfc)3
CHCl3
HCD
HA HB
ppm
15
10
5
0

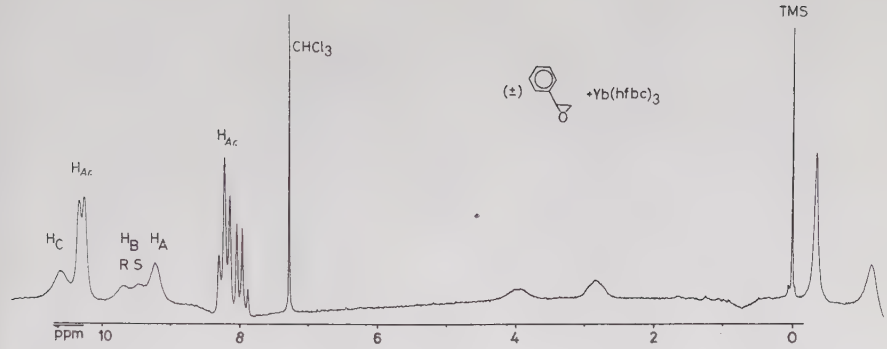

CH3
TMS
HA HB
(±) Br CH-COOCH3
OH
HA' HB'
HAA' HBB'
CHCl3
CH
OH
ppm 10 8 6 4 2 0

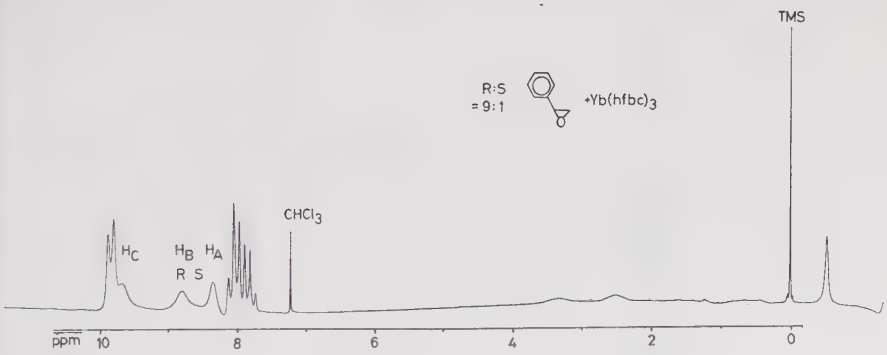

CHCl3
CH3
TMS
(±) Br CH-COOCH3
OH
+Yb(tfc)3
HBB'
HAA'
R S
CH
R S
ppm 10 8 6 4 2 0

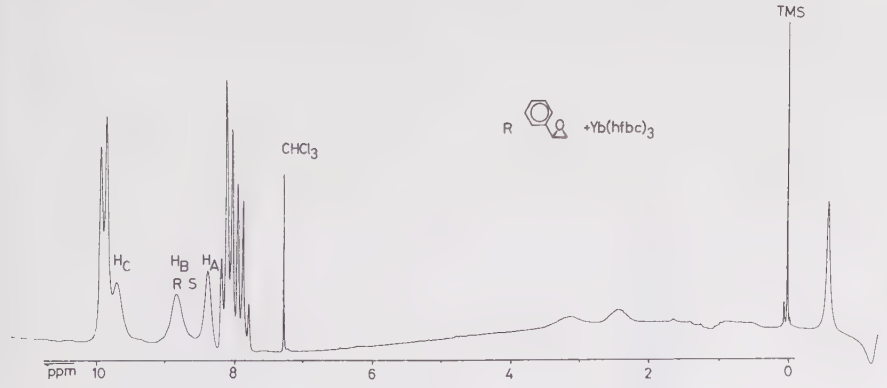

TMS
Br
R
HO
COOCH3
H
+Yb(tfc)3
CH3
CH
R
HBB'
R
S
S
HAA'
R
S
CHCl3
ppm 10 8 6 4 2 0

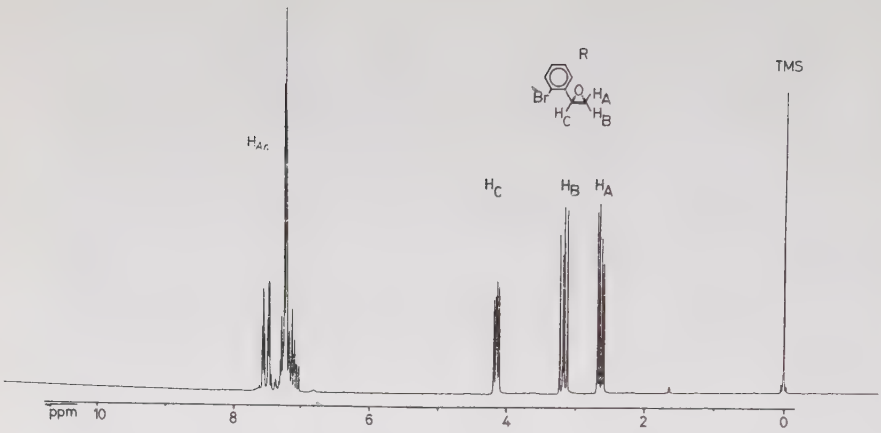
Man ist geneigt, dem im Unterschuß vorliegenden Antipoden die selbe chemische Verschiebung zuzuordnen, wie sie für das Racemat gefunden wird, aber durch die Konzentrationsverschiebung ist auch eine Verschiebung der Gleichgewichte zu erwarten. Die Komplexität dieser Vorgänge zeigt sich in der gelegentlich beobachteten Rückläufigkeit der Aufspaltung bei weiterer Zugabe des Verschiebungsreagens[442]. Ein weiteres Problem ist die Linienverbreiterung, die zu einem "Durchhängen" der Signale führen kann. Die Multiplett-Struktur der Oxiranprotonen verschmolz bei Zugabe von $Yb(hfbc)_3$ zu breiten Signalen, die auch mit einem achiralen Pr-Komplex beobachtet wurden[82]. Wenn keine Spektrenvereinfachung durch spin-spin-Entkopplung[136] zuhilfe genommen wird, werden große $\Delta\Delta\nu$ für eine quantitative Aufspaltung der Signale benötigt. Im Gegensatz zu o-Bromstyroloxid wurde diese Bedingung bei Styroloxid nicht erfüllt. Hier konnte keine quantitative Analyse der Enantiomerenzusammensetzung durchgeführt werden. Gab man zu R-Styroloxid (99.5 %ee) 25% des Racemats,so wurde der S-Antipode (10%) nicht detektiert.

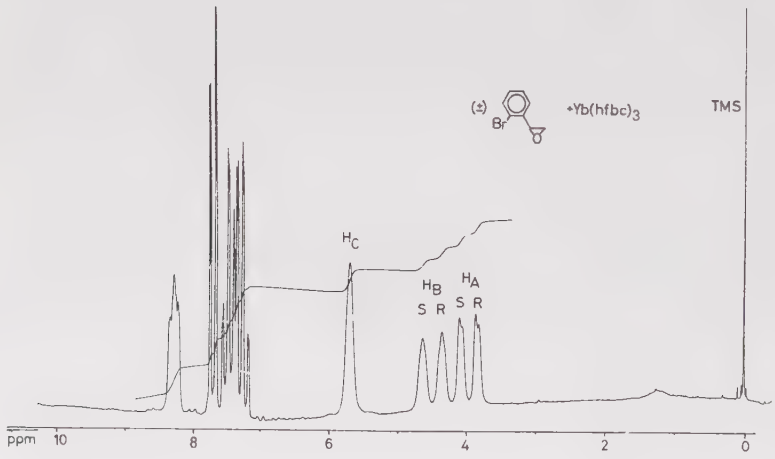


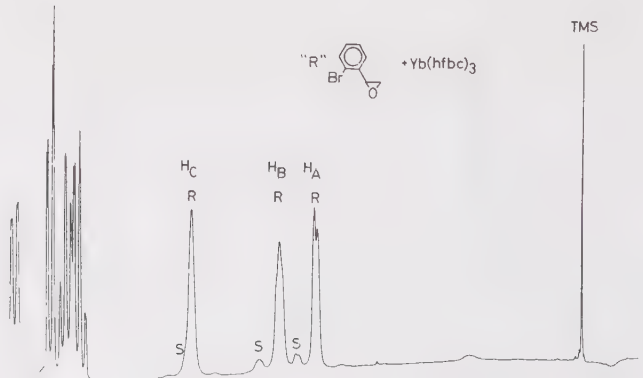

TMS
CHCl3
(±)
+Yb(hfbc)3
HAc
HAc
HC
HB HA
R S
ppm 10
8
6
4
2
0

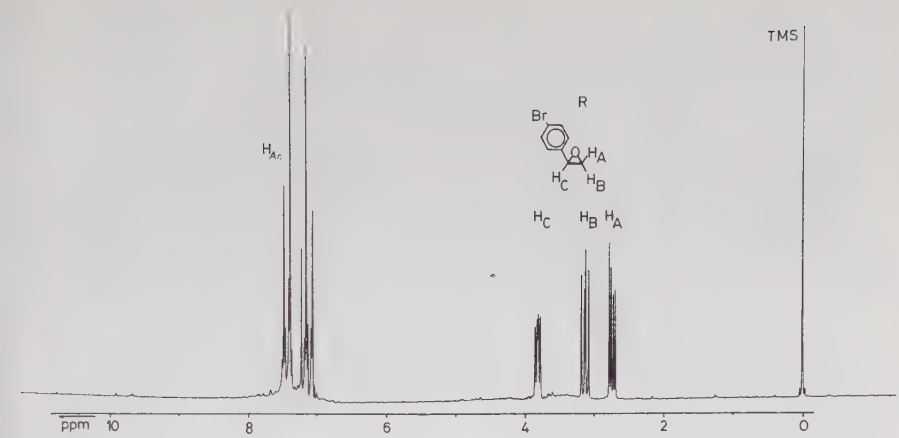

TMS
R:S
= 9:1
+Yb(hfbc)3
CHCl3
HC
HB HA
R S
ppm 10
8
6
4
2
0

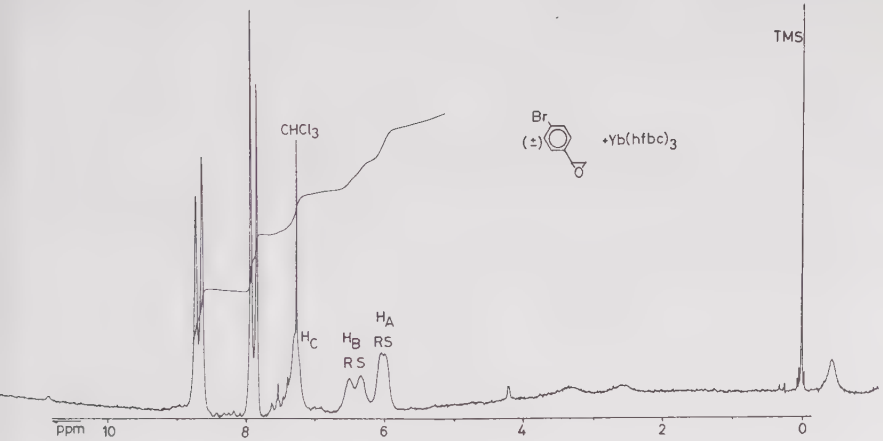

TMS
R
+Yb(hfbc)3
CHCl3
HC
HB HA
R S
ppm 10
8
6
4
2
0

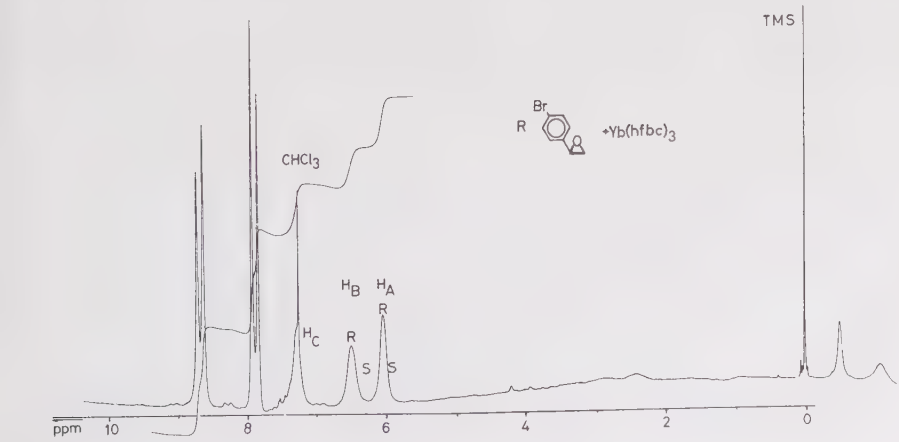

R
Br
H_A
H_B
H_C
TMS
H_{Ar}
H_C
H_B
H_A
ppm 10
8
6
4
2
0

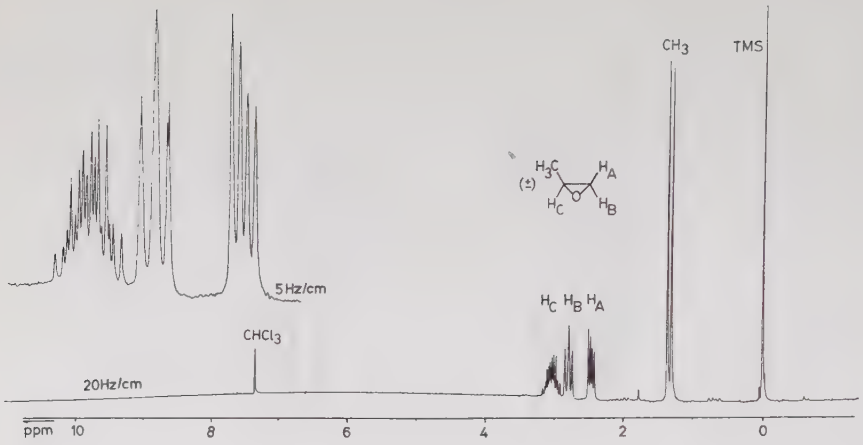

(±)
Br
O
+Yb(hfbc)$_3$
TMS
H_C
H_B H_A
S R S R
ppm 10
8
6
4
2
0

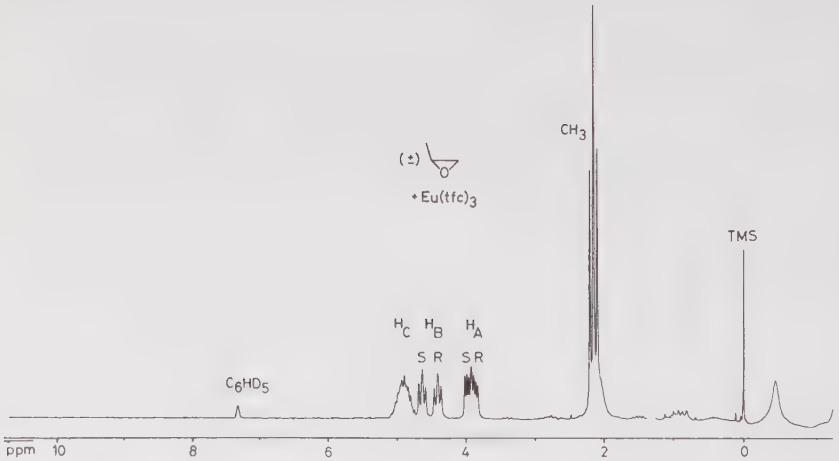

"R"
Br
O
+Yb(hfbc)$_3$
TMS
H_C H_B H_A
R R R
S S S S

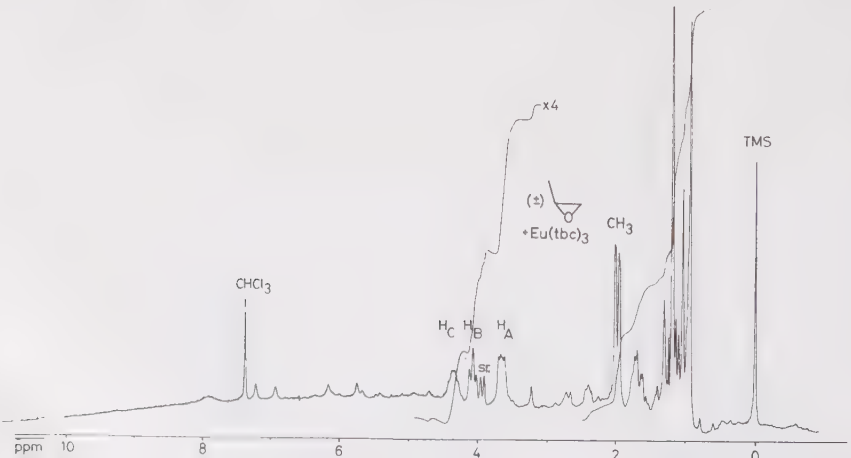

TMS
H_{Ar}
Br
R
H_A
H_C
H_B
H_C H_B H_A
ppm 10
8
6
4
2
0


TMS
$CHCl_3$
Br
(±)
+Yb(hfbc)$_3$
H_C
H_B H_A
R S
ppm 10
8
6
4
2
0


TMS
$CHCl_3$
Br
R
+Yb(hfbc)$_3$
H_B H_A
H_C
R S
R S
ppm 10
8
6
4
2
0


CH3
TMS
(±)
H3C
HA
HC
O
HB
5Hz/cm
HC HB HA
CHCl3
20Hz/cm
ppm 10
8
6
4
2
0


CH3
(±)
•Eu(tfc)3
TMS
HC HB HA
S R S R
C6HD5
ppm 10
8
6
4
2
0


x4
TMS
(±)
•Eu(tbc)3
CH3
CHCl3
HC HB HA
sc
ppm 10
8
6
4
2
0

Innerhalb des Spektrums einer enantiomerangereicherten Probe war die Signalreihenfolge der Enantiomeren für alle beobachteten Protonen gleich. Das läßt darauf schließen, daß die unterschiedlichen Gleichgewichtskonstanten der diastereomeren Komplexe eine entscheidende Rolle spielen. Die Zuordnung der Absolutkonfiguration ist nicht möglich: Während bei Styroloxid und p-Bromstyroloxid der R-Antipode stärker verschoben wird, ist es bei o-Bromstyroloxid der S-Antipode.

Quantitative Messungen der hervorgerufenen chemischen Verschiebung $\Delta\nu$ in Abhängigkeit vom Molverhältnis Verschiebungsreagens : Substrat waren aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften von $Yb(hfbc)_3$ bei Styroloxid mit einem Fehler von etwa 10% behaftet. Bei einem Molverhältnis $Yb(hfbc)_3$: Styroloxid = 0.12 beträgt $\Delta\nu$ = 6.4 ppm; erwartungsgemäß sind die Acceptoreigenschaften gegenüber $Eu(hfbc)_3$ verstärkt (vgl. $\Delta\nu$ = 4.25 ppm für $Eu(hfbc)_3$: Styroloxid = 0.4 [451]).

Für o-Bromstyroloxid wurde eine quantitative Aufspaltung bereits bei einem Molverhältnis von etwa 0.04 erreicht. Die relativ genaue Bestimmung (87 ± 1 %ee) der Enantiomerenreinheit wurde durch mehrfaches Xerokopieren, Ausschneiden und Auswiegen der gespreizt ausgeschriebenen Signale von H_A und H_B ermöglicht.

Die beobachtete Linienverbreiterung ist offenbar unmittelbar auf das Verschiebungsreagens zurückzuführen, denn beim o-Bromstyroloxid sind die weniger stark verschobenen Signale der aromatischen Protonen - abgesehen vom partiell aufgespaltenen ortho-Proton - relativ schmal. Eine quantitative Korrelation der Linienverbreiterung (die durch Beeinflussung der longitudinalen und der transversalen Relaxation hervorgerufen wird)

mit der Entfernung zum Zentralion wurde gelegentlich vorgenommen[452]. Das Spektrum des 1.2-Epoxypropans mit $Eu(tfc)_3$ in CCl_4 (mit wenig C_6D_6) zeigt nur geringe Linienverbreiterung (siehe S.230). Wurde das Molverhältnis $Eu(tfc)_3$ erhöht, so wurde schließlich auch hier Linienverbreiterung beobachtet, die nach Substratzugabe wieder verschwand. Die Vermutung von Whitesides[441], daß diese paramagnetischen Phänomene auf Hydrolyseprodukte der Verschiebungsreagentien zurückzuführen sind, wurde nicht bestätigt: Zugabe von H_2O führte nur zu einem geringen Rückgang der chemischen Verschiebung, nicht aber der Auflösung.

In einer Probe von S-1.2-Epoxypropan (96.4 %ee, siehe S.12) wurde der R-Antipode nicht detektiert. In einer Probe mit 84 %ee konnte der R-Antipode festgestellt werden, aber die quantitative Auswertung wurde durch eine Tieffeldverschiebung des Signals im Vergleich zum Racemat erschwert.

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit von aliphatischen Oxiranen mit $Eu(tfc)_3$ oder $Eu(hfbc)_3$ wurde gelegentlich durchgeführt[83,87,453]; es kann angenommen werden, daß diese Analysen bei entsprechender Optimierung der Bedingungen korrekt waren, aber die Genauigkeit der gaschromatographischen Bestimmung wurde mit Sicherheit nicht erreicht.

Die berichtete Enantiomerenanalyse von 1.2-Epoxypropan mit $Eu(tbc)_3$[88] konnten wir nicht reproduzieren (siehe S.230, unten). Trotz ausreichender Auflösung wurde bis zu einem Molverhältnis $Eu(tbc)_3$: Substrat = 2 keine meßbare Aufspaltung von Signalen beobachtet. Ein ähnlicher Mißerfolg wird von Fraser[451] mit dem System $Eu(tbc)_3$/Styroloxid berichtet. Da die Analyse außerdem durch die Signale von

$Eu(tbc)_3$ erheblich behindert wird (siehe z.B. das mit "sr." bezeichnete Signal), erscheint $Eu(tbc)_3$ zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von 1.2-Epoxypropan wenig geeignet.

Quantitative Aussagen sind aus den genannten Gründen problematisch. Bei allen Oxiranen wird H_B am stärksten aufgespalten. Ähnlich wie bei der Enantiomerentrennung mit "Chirasil-Val" (siehe S.123) kann der zur Enantiomerendifferenzierung führende Effekt $\Delta\Delta\nu$ auf den Gesamteffekt $\Delta\nu$ bezogen werden. Obwohl die Quotienten $\Delta\Delta\nu/\Delta\nu$ für verschiedene Molverhältnisse nicht konstant sind, können sie für grobe qualitative Betrachtungen herangezogen werden.

[a] LSR	Substrat	$\Delta\nu$ [ppm]	$\Delta\Delta\nu$ [ppm]	[b] $\frac{\Delta\Delta\nu}{\Delta\nu}$	beob.
$Yb(tfc)_3$	p-Brommandelsäure-methylester	2.3	0.28	0.12	H_o
$Yb(tfc)_3$	o-Brommandelsäure-methylester	4.1	0.53	0.13	H_o
		5.6	0.64	0.11	H_o
$Yb(hfbc)_3$	Styroloxid	6.4	0.22	0.03	H_B
$Yb(hfbc)_3$	p-Bromstyroloxid	3.3	0.16	0.05	H_B
$Yb(hfbc)_3$	o-Bromstyroloxid	1.3	0.28	0.22	H_B
$Eu(tfc)_3$	1.2-Epoxypropan	1.5	0.22	0.15	H_B
$Eu(tbc)_3$	1.2-Epoxypropan	1.3	~0	~0	H_B

[a] LSR = Lanthanidverschiebungsreagens

[b] Der formal mögliche maximale Wert ist definitionsgemäß 2, da $\Delta\nu$ aus dem Mittelwert der Antipoden berechnet wird.

Die o- und p-Brommandelsäuremethylester zeigen keine signifikant unterschiedliche Aufspaltung der o-Protonen.
Bei den arylsubstituierten Oxiranen nimmt dagegen o-Brom- gegenüber p-Bromstyroloxid und Styroloxid eine Sonderstellung ein; außer den Oxiranprotonen erfährt auch das ortho-Proton eine meßbare Enantiomerendiskriminierung. Offenbar liegt hier ein deutlicher Unterschied in den Komplexbildungskonstanten vor, aber auch die unterschiedliche chemische Verschiebung der diastereomeren Komplexe ist zu betrachten. Die Behinderung der freien Rotation der Aryl-Oxiran-Bindung ist in beiden Fällen eine mögliche Ursache, da die Zahl der möglichen Konformationen verringert wird. Die sterische Wechselwirkung des Bromatoms mit den ß-Diketonatliganden muß ebenfalls beachtet werden.
Die besonders ausgeprägte Aufspaltung von H_B in allen beobachteten Oxiranen beruht wohl auf einen (im Mittel) bevorzugten Angriff des Verschiebungsreagens (LSR) von der dem Rest R abgewandten Seite her(siehe Abb.66).

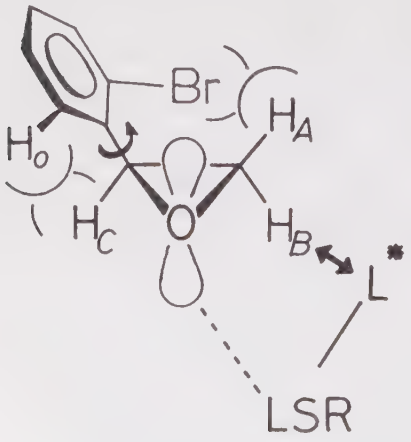


Abb.66: Modell zur Enantiomerendiskriminierung von o-Bromstyroloxid mit $Yb(hfbc)_3$

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

1. Allgemeines

Schmelzpunkte wurden mit dem Tottoli-Schmelzpunktsbestimmungsapparat der Fa. Büchi gemessen und sind - wie auch die Siedepunkte - unkorrigiert. Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor von Herrn Wurmstich durchgeführt und, falls erforderlich, von der Fa. Beetz, Kronach wiederholt.

^{1}H-PFT-NMR-Spektren: Modelle WH 90 und HFX 90 (Meßfrequenz 90 MHz), sowie WP 80 (Meßfrequenz 80 MHz) der Fa. Bruker (δWerte in ppm.) ^{13}C-PFT-NMR-Spektren: Modelle WH 90 und HFX 90 (Meßfrequenz 22.628 MHz) und Modell WP 80 (Meßfrequenz 20.115 MHz) der Fa. Bruker (δWerte in ppm). IR-Spektren: IR-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer (Werte in cm^{-1}).
Massenspektren: Modell 711 der Fa. Varian-MAT.
Drehwerte: Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer (thermostatisiert; bei Lösungen wurde auch das Meßkölbchen thermostatisiert).
Gaschromatogramme: Carlo-Erba, Fractovap 2350.
Nickelkapillarsäulen (100 m x 0.5mm), belegt mit 0.13 m (monomer) Nickel(II)bis[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campherat] in Squalan wurden freundlicherweise von Prof. Dr. V.Schurig und W.Bürkle zur Verfügung gestellt.
Glaskapillarsäulen (20m x 0.3mm), belegt mit "Chirasil-Val", Filmdicke 0.1 µm, sind kommerziell erhältlich (Applied Science Labs.) und wurden freundlicherweise von G.Nicholson

zur Verfügung gestellt.
Dreiring-Stickstoff und Dreiring-Wasserstoff wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.
Pyridin wurde nach fraktionierter Destillation über KOH redestilliert unter Stickstoff über Chlorsulfonsäure. Chloroform wurde über eine Säule mit Al_2O_3 gereinigt. Die anderen Lösungsmittel wurden gegebenenfalls nach den üblichen Methoden absolutiert.

2. Aliphatische Oxirane

2.1. S-1.2-Epoxypropan

S-(-)-Propan-1.2-diol: Nach der Literaturvorschrift[90] werden je 30.6g (0.259mol) S-(-)-Milchsäureethylester (Fluka), $[\alpha]_D^{26}$ =-10.8°(unverdünnt)(Lit.[90] $[\alpha]_D^{26}$ =-13.9°; Lit.[454] $[\alpha]_D^{25}$ =-10.8°(jeweils unverdünnt); nach Lit.[90] kann der Drehwert durch 2.5-Dimethyl-1.4-dioxan-3.6-dion, $[\alpha]_D$=-298° (c=1.17/Benzol) verfälscht werden) mit 10g (0.263mol) $LiAlH_4$ in 300ml Ether unter Stickstoff reduziert. Die gemeinsame Aufarbeitung von vier Ansätzen ergibt 62.9g (79%), α_D^{26} =+16.8°(unverdünnt), (Lit.[90] α_D^{25} =+16.28°(unverdünnt); für den Antipoden durch Reduktion von Hydroxyaceton mit Saccharomyces cerevisiae[92]: α_D^{26} =-15.9°(unverdünnt)); Sdp. 82°/9Torr (Lit.[90] 93°/18Torr).

S-(-)-2-Acetoxy-1-brompropan: Nach der Literaturvorschrift[90] werden 60.8g (800 mmol) S-(+)-Propan-1.2-diol mit einem eisgekühlten Gemisch von 330ml HBr / Eisessig (40%ig, Merck) und 170 ml abs. Eisessig umgesetzt. Ausb. 115.5g (80%),

α_D^{26} =-12.09°(unverdünnt)(Lit.[90] α_D^{26} =-9.46°(unverdünnt)); Sdp. 67-71°/12Torr (Lit.[90] 57°/11Torr) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; Abb. siehe Allg.Teil): 4.85 (m,1H,CH-O), 2.94 (m,2H,CH_2-Br); 1.63 (s,3H,CH_3C=O); 0.95 (d,3H,CH_3); das entsprechende Signal des zu 3% enthaltenen Diastereomeren 1-Acetoxy-2-brompropan erscheint bei 1.20 ppm.

S-(-)-1.2-Epoxypropan: Nach der Literaturvorschrift[90] werden 173.3g (957mmol) der Acetoxybrompropanmischung in 80ml abs. 1-Pentanol unter Stickstoff mit einer Lösung von Kalium-1-pentylat (960mmol) in 1-Pentanol, die durch Auflösen von 37.5g Kalium (Vorsicht!) in 600ml 1-Pentanol (p.a. Merck, absolutiert über $LiAlH_4$, Vorsicht!) unter Stickstoff hergestellt wurde, umgesetzt. Ausbeute 31.6g (57%) nach Redestillation über KOH. Die Dichte wurde zu d_4^{20} = 0.827 g/ml bzw.d_4^{16} =0.831 g/ml bestimmt; Komplexierungsgaschromatographie[86] (Abb. siehe Allg.Teil) zeigte 1.8% des R-Antipoden. Abgelesene Drehwerte: α_D^{16} =-11.95°; α_D^{20} =-11.69°; α^{20} =-12.10°(578); -13.33°(546); -18.64°(436); -20.98° (365). Damit ergeben sich folgende korrigierte spezifische Drehwerte[86] für optisch reines S-1.2-Epoxypropan: $[\alpha]^{20}$ = -14.65°±0.05° (D); -15.15°(578); -16.70°(546); -23.35°(436); -26.28°(365); $[\alpha]_D^{16}$ =-14.90°±0.05°; Lit.[91] $[\alpha]_D^{16}$=+12.53° für den Antipoden (jeweils unverdünnt). MS: m/e = 58; 43. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 47.1, 46.8 (C-1,C-2); 17.2 (C-3). Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) ist identisch mit dem des racemischen Oxirans.

2.2. R-(+)-1.2-Epoxypropan

S-(-)-2-Chlorpropionsäure nach Greenstein et al.[103]:
53.4g (600mmol) L-(+)-Alanin werden in 750ml 6 N HCl mit 66g (960mmol) $NaNO_2$ umgesetzt (6 h, 0°). Das Produkt wird nach der Aufarbeitung doppelt destilliert, Ausb. 39.3g (60%), α_D^{25} =-16.9°, $[\alpha]_D^{25}$ =-13.5° (Lit.[103] α_D^{25} =-18.2°, $[\alpha]_D^{25}$ =-14.6°(unverdünnt)); Sdp. 75°/10Torr (Lit.[103] 77°/10Torr; n_D^{25} =1.4318 (Lit.[103] n_D^{25} =1.4322). GC-Reinheit 99.5%. Vergleich mit dem Komplexierungsgaschromatogramm des daraus synthetisierten R-1.2-Epoxypropans (Abb. siehe Allg.Teil) ergibt eine Enantiomerenreinheit von mindestens 94.6%.

R-(+)-1.2-Epoxypropan: Wird ein Ansatz von 25g (660mmol) $LiAlH_4$ und 28.8g (266mmol) S-(-)-2-Chlorpropionsäure in 1 l Ether 3 h rückflußgekocht und 12 h bei R.T. gerührt, so können nach der sauren Aufarbeitung nur 1.9g (8%) S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol isoliert werden. Sdp.132°/730Torr (Lit.[107] 70.5°/75Torr, Lit.[455]133-134°/760Torr für das Racemat), n_D^{25} =1.4354 (Lit.[107] n_D^{25} =1.4368).

1.9g (20mmol) S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol werden in einer Mikrodestillationsapparatur zu einer Lösung von 1.6g (40 mmol) NaOH in 6ml H_2O gegeben und langsam auf 70°C erwärmt. Mit einer gasdichten Spritze wird die Gasphase direkt am oberen Ende der Kolonne entnommen. Komplexierungsgaschromatographie zeigt eine Enantiomerenreinheit von 94.6%, die sich im zeitlichen Verlauf der Reaktion nicht ändert.

S-(-)-2-Chlorpropionsäure durch Reaktion mit Königswasser: In Abwandlung der Literaturvorschrift[105] werden 34.3g L-Alanin in 500ml konz. HCl gelöst. Bei 40° werden 100 mg Harnstoff, dann 500ml konz. HNO_3 über 1 h zugetropft (starkes Schäumen!) und 3 h bei 60° gerührt. Es wird 3 h bei R.T. eingeengt (Wasserstrahlpumpe), mit NaOH und $NaHCO_3$ neutralisiert, mit HCl auf pH 2 eingestellt, mit Ether ausgeschüttelt, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeengt und i.V. fraktioniert destilliert. Ausb. 23.6g (56%); α_D^{25} = -14.36°, $[\alpha]_D^{25}$ =-11.50°(unverdünnt) (Lit.[103] $[\alpha]_D^{25}$ =-14.6° (unverdünnt)); Sdp.78°/10Torr (Lit.[103] 77°/10Torr). Vergleich mit dem Komplexierungsgaschromatogramm des daraus synthetisierten R-1.2-Epoxypropans ergibt eine Enantiomerenreinheit von mindestens 78.8%.

S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol: Zu 7.6g (200mmol) $LiAlH_4$ in 200ml abs. Ether werden bei 0°C so schnell wie möglich (etwa 20 min) 21.8g (200mmol) S-(-)-2-Chlorpropionsäure in 100ml abs. Ether zugetropft. Es wird 10 min rückflußgekocht, rasch im Eisbad gekühlt, 30ml Wasser zugetropft (Vorsicht!), dann so viel 10% H_2SO_4, bis zwei klare Phasen entstehen. Die vereinigten Etherextrakte werden mit wenig Wasser und Na_2CO_3-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und fraktioniert destilliert (GC-Analyse: 20 m XE-60 Glaskapillare, 80° isotherm):

Fraktion Nr.	Menge	Sdp. (725Torr)	Ether	1-Propanol	2-Chlorpropan-1-ol
II	0.7g	90-130°	7%	27%	66%
III	0.7g	130-131°		5%	95%
IV	10.0g	131°			>99.5%

Fraktion IV wird weiterverwendet: Ausb. 10.0g(51%, Gesamtausb. 56%); α_D^{25} =+16.60°; $[\alpha]_D^{25}$ =+15.06°(unverdünnt) Lit.[107] α_D^{25} =+19.17°, d^{25} =1.1023, $[\alpha]_D^{25}$ =+17.39°(unverdünnt)).

R-(+)-1.2-Epoxypropan: 9.0g (95mmol) S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol werden zu einer Lösung von 6.0g (110mmol) KOH in 5ml Wasser gegeben und auf 60° erwärmt. Über eine Vigreuxkolonne (ohne Kühlung) destillieren im Verlauf von 20 min 5.0g (90%) Oxiran in die auf -70° gekühlte Vorlage (Hg-Ventil). Redestillation über KOH liefert 4.6g, Sdp. 34°, $[\alpha]_D^{16}$ =+11.44°, $[\alpha]_D^{20}$ =+11.25°(unverdünnt). Komplexierungsgaschromatographie zeigt 10.6% des S-Antipoden. Damit ergeben sich folgende spezifische Drehwerte für optisch reines R-1.2-Epoxypropan: $[\alpha]_D^{16}$ =+14.9°±0.3°, $[\alpha]_D^{20}$ =+14.6°± 0.3° (Lit.[91] $[\alpha]_D^{16}$ =+12.53° (jeweils unverdünnt)).

S-(+)-2-Chlorpropionylchlorid: Nach der Literaturvorschrift[107] werden 10.5g (98mmol) S-(-)-2-Chlorpropionsäure (aus Königswasser, $[\alpha]_D^{25}$ =-11.50° (unverdünnt)) mit 34.4g (320mmol) Benzoylchlorid umgesetzt. Fraktionierte Destillation liefert 7.8g (64%) des Säurechlorids (GC-rein, n_D^{25} = 1.4360, Lit.[107] n_D^{25} =1.4369), α_D^{25} =4.72°, $[\alpha]_D^{25}$ =3.76° (unverdünnt) (Lit.[107] α_D^{25} =+5.40°, d^{25} =1.2558, $[\alpha]_D^{25}$ = +4.3°(unverdünnt)). Die Enantiomerenreinheit des daraus synthetisierten R-1.2-Epoxypropans (siehe unten) beträgt 80.5%±1.5%. Durch Extrapolation ergibt sich für optisch reines S-(+)-2-Chlorpropionylchlorid: $[\alpha]_D^{25}$ =+4.67°±0.1° (unverdünnt).

S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol aus dem Säurechlorid: In Abwandlung der Literaturvorschrift[107] werden 6.1g (48mmol) S-(+)-2-Chlorpropionylchlorid ($[\alpha]_D^{25}$ =+3.76°(unverdünnt)) in 12ml Ether zu einer eisgekühlten Suspension von 1.1g (29 mmol) $LiAlH_4$ in 40ml Ether in 10 min zugetropft, 15 min gerührt und sauer aufgearbeitet: Ausb. 2.8g (66%), GC-Reinheit>99.5%, α_D^{25} =+15.32°, $[\alpha]_D^{25}$ =+13.90°(unverdünnt); Sdp.132°/730Torr (Lit.[455] 133-134°/760Torr). Mit einer Enantiomerenreinheit von mindestens 80.5%±1.5% ergibt sich für optisch reines S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol: $[\alpha]_D^{25} \geq +17.3° \pm 0.3°$ (Lit.[107] $[\alpha]_D^{25}$ =+17.39° (jeweils unverdünnt)).

R-(+)-1.2-Epoxypropan: Die Darstellung erfolgt aus dem obigen S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol ($[\alpha]_D^{25}$ =+13.90°(unverdünnt)) auf dem üblichen Weg. Enantiomerenreinheit durch Komplexierungsgaschromatographie: 80.5%±1.5%.

2.3 S(-)-1.2-Epoxypropan über 2-Chlorpropionsäureethylester

S-(-)-2-Chlorpropionsäureethylester, Variante A: Zu 11.6g S-(-)-2-Chlorpropionsäure (synthetisiert nach Greenstein[103], siehe oben; $[\alpha]_D^{25}$ =13.5° (unverdünnt)) in 120ml abs. Benzol werden 60ml abs. Ethanol und 4 Tropfen H_2SO_4 gegeben, 48 h bei R.T. gerührt, eingeengt, über Kieselgel mit Benzol filtriert und fraktioniert destilliert. Die Fraktion von 142-143°/740Torr (Lit.[110] 143-144°/755Torr) wiegt 6.0g und enthält nach GC nur 67% Ester.

$LiAlH_4$-Reduktion zu S-(+)-2-Chlorpropan-1-ol (etwa 90%

rein) und Umsetzung mit wäßriger NaOH liefert R-(+)-1.2-Epoxypropan, dessen Enantiomerenreinheit direkt aus der Gasphase zu 89.5%±0.5% bestimmt wird.

R-(+)-2-Chlorpropionsäureethylester, Variante B: In Abwandlung der Literaturvorschrift für die racemische Verbindung[113] werden 35.4g (300mmol) S-(-)-Milchsäureethylester, $[\alpha]_D^{26}$ =-10.8° (unverdünnt), in 500ml abs. CCl_4 mit 94.3g (360mmol) Triphenylphosphin 5 h rückflußgekocht. Nach Abfiltrieren des Triphenylphoshinoxids wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und fraktioniert destilliert: Ausb. 23.6g (58%); Sdp.142°/740Torr (Lit.[110] 143-144°/755Torr; n_D^{20} =1.4160 (Lit.[110] n_D^{20} =1.4166), GC-reinheit> 99.8%; α_D^{16} =+2.6° (unverdünnt) (Lit.[110] α_D^{16} =-21.8° (unverdünnt) für den Antipoden). Da fast vollständige Racemisierung eingetreten war, wurde dieser Weg nicht weiterverfolgt.

R-(+)-2-Chlorpropionsäureethylester, Variante C: 59.0g (500mmol) S-(-)-Milchsäureethylester werden mit 95.3g (500mmol) Tosylchlorid und 39.5g (500mmol) Pyridin 12 h bei 0° in 200ml abs. $CHCl_3$ umgesetzt und anschließend 6 h rückflußgekocht. Fraktionierte Destillation ergibt 49.8g (73%); n_D^{20} =1.4171 (Lit.[110] n_D^{20} =1.4166); GC-reinheit> 97.7%; α_D^{20} =+8.53° (unverdünnt).
Werden dagegen nach der Tosylierung (12 h, 0°) alle leichtflüchtigen Bestandteile abgezogen (1Torr, 30°) und erst dann 6 h in $CHCl_3$ rückflußgekocht, so erhält man 31.1g (49%); n_D^{20} =1.4178; GC-reinheit>98.9%; α_D^{20} =+14.87°

(unverdünnt).

In einem dritten Ansatz wurde versucht, S-(-)-2-Tosyloxy-propionsäureethylester nach der Literaturvorschrift[118] rein darzustellen. Da das Tosylat jedoch bei 170°/0.02Torr (Lit.[118], 164-166°/0.5Torr) nicht überging, wurde der Rückstand (83.6g) mit 24.3g (300mmol) Pyridiniumchlorid (dargestellt nach V.Prey[119]) 6 h in $CHCl_3$ rückflußgekocht: Ausb. 14.0g (27%); n_D^{22} =1.4188; GC-reinheit: 99.5% (0.5% $CHCl_3$); α_D^{20} =+16.36°, $[\alpha]_D^{20}$ =+15.26° (unverdünnt).

R-(-)-2-Chlorpropan-1-ol aus dem Ester[104]: 13.7g (100mmol) R-(+)-2-Chlorpropionsäureethylester (dritter Ansatz) in 100ml abs. Ether werden so rasch wie möglich (10 min) zu einer Suspension von 2.7g (70mmol) $LiAlH_4$ in 300ml abs. Ether zugetropft und weitere 10 min rückflußgekocht. Saure Aufarbeitung liefert nach fraktionierter Destillation 5.1g (50%); Sdp. 65°/90Torr (Lit.[107] 70.5°/75Torr); n_D^{22} =1.4351 (Lit.[107] n_D^{25} =1.4365); α_D^{20} =-16.5°, $[\alpha]_D^{20}$ =+15.0° (unverdünnt). Mit einer Enantiomerenreinheit von mindestens 84.3% ergibt sich für optisch reines R-(-)-2-Chlorpropan-1-ol: $[\alpha]_D^{20} \leqslant -17.8° \pm 0.2°$ (unverdünnt). (Vgl. $[\alpha]_D^{25} \geqslant +17.3° \pm 0.3°$ (unverdünnt) für den Antipoden, siehe oben).

S-(-)-1.2-Epoxypropan: 5.1g (54mmol) R-(-)-2-Chlorpropan-1-ol, $[\alpha]_D^{20}$ =-15.0° (unverdünnt), werden zu 2.6g (65mmol) NaOH in 2.8g Wasser gegeben. Das gebildete Oxiran wird rasch in eine auf -70° gekühlte Vorlage (Hg-Ventil) abdestilliert. Ausb. 2.8g (90%), nach Redestillation über KOH 2.6g. Das Komplexierungsgaschromatogramm zeigt eine

Enantiomerenreinheit von 84.3%. Auf die polarimetrische Bestimmung der optischen Reinheit kann daher verzichtet werden.

2.4. S.S -2.3-Epoxybutan

R.R-(-)-Dimethyl-2.3-O-isopropylidentartrat R.R-(14): Nach der Literaturvorschrift[128] werden aus 300g (2mol) (R.R)-Weinsäure und 711g (6.85mol) 2.2-Dimethoxypropan 424g (97%) (R.R-14) erhalten: α_D^{20} =-60.7° (unverdünnt) (Lit.[128] α_D^{20} =-53.1°, unverdünnt); Sdp. 80-90°/0.05Torr (Lit.[128] 82-90°/0.02Torr). Dieses Produkt ist für die Weiterverarbeitung rein genug.

S.S-(+)-2.3-O-Isopropylidenthreit S.S-(15): Nach der Literaturvorschrift[129] werden je 153g (0.70mol) R.R-(14) mit 50g $LiAlH_4$ umgesetzt. Ausb. 101g (89%), α_D^{20} =+5.1° (unverdünnt) für die unterkühlte Schmelze (Lit.[129] $[\alpha]_D^{20}$ =+4.1°, c=5 in $CHCl_3$ für das umkristallisierte Produkt). Sdp.120°/0.2Torr (Lit.[129] 96°/0.5Torr). Dieses Produkt ist für die Weiterverarbeitung rein genug.

S.S-(-)-2.3-O-Isopropyliden-1.4-di-O-tosylthreit S.S-(16): Nach der Literaturvorschrift[127] werden in vier Ansätzen zu je 88.6g (0.546mol) S.S-(15) mit 220.8g Tosylchlorid (Merck) in 600ml Pyridin (frisch destilliert über Chlorsulfonsäure) insgesamt 947.7g (92.1%) S.S-(16) erhalten. Schmp. 92° (Lit.[127] 91-92°), $[\alpha]_D^{22}$ =-12.3°(c=4.2 in $CHCl_3$) (Lit.[133] $[\alpha]_D^{22}$ =+12.3°, c=4.4 in $CHCl_3$ für den Antipoden).

S.S-(-)-1.4-Di-O-tosylthreit S.S-(17): 600g (1.275mol) S.S-(16) und 3.0g p-Toluolsulfonsäure werden in 3 l Ethanol (99%) und 50ml Wasser unter Rückfluß gekocht. Über eine gut wirksame Kolonne wird langsam abdestilliert (etwa 1ml pro min). Die Temp. am Kolonnenkopf steigt dabei von anfangs 60°C nach 16 h auf 77°C an. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird aus Chloroform umkristallisiert: 506g, Schmp. 76-77°, $[\alpha]_D^{20}$ =-4.6° (c=2.1 in Aceton). Eine zweite Fraktion wird aus der Mutterlauge gewonnen: 44g, Schmp. 76° (Ausb. nahezu quantitativ). Die Abspaltung der Acetonschutzgruppe nach Lit.[130] erfolgt nur bei kleinen Ansätzen quantitativ (Lit.[130] $[\alpha]_D^{20}$ =+4.6°, c=2 in Aceton für den Antipoden).

S.S-(+)-2.3-Butandiol S.S-(12): In einer Soxhlet-Extraktionsapparatur werden unter N_2 (Hg-Ventil) 25g $LiAlH_4$ in 1 l Ether vorgelegt; die Extraktionshülse wird mit 112.5g (0.261mol) beschickt. Nach 48 h Rückflußkochen wird mit Eis gekühlt, und 20ml Wasser werden zugetropft (Vorsicht!). Dann wird mit 20ml 2N-NaOH versetzt, 2 h bei 20°C gerührt, die farblose Masse in einer Glasfritte mit Ether gewaschen und in einer Soxhlet-Apparatur 48 h mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, und der Rückstand wird nach Abziehen des Ethers über eine Vigreuxkolonne fraktioniert. Die gemeinsame Aufarbeitung von vier Ansätzen ergibt 64.9g (69.0%) S.S-(12): Sdp.75°C/10Torr (Lit.[154] 140.07°/200Torr); α_D^{25} =+13.19° (unverdünnt), α_4^{25} =0.9871[122], $[\alpha]_D^{25}$ =+13.36°; GC-Reinheit

>99.5% (SE 30, 20m-Glaskapillare, desaktiviert mit Trimethylsilylchlorid und mit $BaCO_3$, 0.4 at H_2, 120°).
Zur weiteren Reinigung[149] wird eine Probe am Wasserabscheider 16 h mit Benzol azeotrop getrocknet. Das Benzol wird über eine Vigreuxkolonne langsam abdestilliert, bis die Badtemp. 180° erreicht hat. Der Rest wird vakuumdestilliert (Bad 90°, Sdp. 75°/10Torr):
1.Fraktion: 2.0g; GC-Reinheit > 99.8%
2.Fraktion: 7.6g; GC-Reinheit > 99.97%
$[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (unverdünnt): +13.38°(Na-D/589nm), +13.97°(578), +15.79°(546), +25.96°(436), +38.75°(365).
Das IR-Spektrum (Film) stimmte mit dem des kommerziell erhältlichen Diastereomerengemisches überein. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4.0 (m, 2H, 2OH); 3.5 (m, 2H,2 HCO); 1.15 (d,J = 6Hz, 6H, $2CH_3$). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 72.0 (C-2,C-3); 18.9 C-1,C-4); bereits das Spektrum des einfach destillierten Produkts zeigt eindeutig die Abwesenheit des erythro-Diastereomeren [^{13}C-NMR, $CDCl_3$: 70.6 (C-2,C-3); 16.6 (C-1,C-4)].

S.S-(+)-4.5-Dimethyl-2-phenyl-1.3-dioxolan S.S-(20):
33.8g (0.375mol) S.S-(12), 40.4g (0.38mol) Benzaldehyd (frisch destilliert) und 0.2g p-Toluolsulfonsäure werden in 130ml Benzol 8 h am Wasserabscheider gekocht. Nach Zugabe von 0.2g Na_2CO_3 wird fraktioniert destilliert: 64.2g (96.0%) vom Sdp. 103°/10Torr (Lit.[133] 153-157°/56Torr für ein Diastereomerengemisch). α_D^{20} =28.78° (unverdünnt), d_4^{20} =1.031, $[\alpha]_D^{20}$ =+28.78° (unverdünnt). MS: $^m/_e$ = 172

(Hauptpeak 171). IR (Film): 3020,2960,2870,1450,1380,1310, 1280,1220,1095,1025,985,760,695. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) stimmt überein mit dem von Gagnaire[134] für die racemische Verbindung angegebenen und zeigt keine Spuren von cis-Diastereomeren[134]. Dies wird bestätigt durch das ^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 138.7; 128.9; 128.2; 126.4; 102.6; 80.2; 78.5; 17.1; 16.8.

2S.3R-(+)-3-Brom-2-butanolbenzoat 25.3R-(21):
Gemäß der Literaturvorschrift für das Diastereomerengemisch[133] werden 63.0g (0.354mol) S.S-(20) mit 63.0g N-Bromsuccinimid umgesetzt. Das Rohprodukt wird i.V. destilliert, Sdp. 88°/0.06Torr (Lit.[133] 112-113°/1.6Torr), Ausb.85.9g (94%). α_D^{20} =+5.58° (unverdünnt), d_4^{20} =1.324, $[\alpha]_D^{20}$ = +4.21°. MS: $^{m}/e$ =256/258 (1:1) Hauptpeak 105). IR (Film): 3040,2960,2920,1710,1600,1450,1380,1270,1100,1025,990, 970,710,685. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.1-7.4 (m, 5H, C_6H_5); 5.18 (m, J_1=4.4Hz, J_2=6.5Hz, 1H, CH); 4.33 (m, J_1=4.4, J_3=7Hz, 1H, CH); 1.74 (d, J_3=7Hz, 3H, CH_3); 1.45 (d, J_2=6.5Hz, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 165.6; 133.1; 130.3; 129.8; 73.6; 51.7; 21.7; 16.6.

(S.S)-(-)-2.3-Epoxybutan S.S-(11): 84.8g (0.330mol) 2S.3R-(21) werden zu einer Mischung von 30.0g pulverisiertem NaOH in 250ml Diethylenglykol gegeben und unter schnellem Rühren auf 120° gebracht. Dabei destilliert das Oxiran über eine Vigreux-Kolonne in eine auf -70°C gekühlte Vorlage (Hg-Ventil); gegen Ende der Reaktion wird ein schwaches Vakuum angelegt. Das erhaltene S.S-(11), 18.8g (79%), ist

praktisch rein (GC), kann jedoch über KOH-Plätzchen destilliert werden. α_D^{25} =-47.02° (unverdünnt), d_4^{25} =0.7998[139], $[\alpha]_D^{25}$ =-58.79° Lit.[141]: α_D^{25} =-46.27° (unverdünnt), $[\alpha]_\lambda^{25}$ = -61.0°(578), -68.3°(546), -108°(436), -151°(365). MS: $^m/e$= 72 =Hauptpeak 43). Das ^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$), 55.0(C-2, C-3); 17.0(C-1,C-4), zeigt die völlige Abwesenheit des cis-Isomeren, 52.0; 12.4), in Übereinstimmung mit dem gaschromatographischen Befund.

2S.3S-(+)-3-Isopropyloxy-2-butanol S.S-(19): Eine Suspension von 141g (0.30mol) S.S-(16) in 200ml Ether wird zu 45g $LiAlH_4$ in 1 l Ether getropft. Man kocht 24 h unter Rückfluß, kühlt dann mit Eis, tropft 50ml Wasser zu (Vorsicht!), gibt 50ml 2N-NaOH zu und rührt 2 h bei 20°. Die farblose Masse wird in einer Glasfritte mit Ether gewaschen und in einer Soxhlet-Apparatur 48 h mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether wird bei Normaldruck abdestilliert und der Rest über eine Vigreuxkolonne fraktioniert. Ausb. 33.5g (84.5%), Sdp. 143-144°/728Torr; α_D^{20} =+37.54°, nach Redestillation α_D^{20} = +37.64°, >99.8% GC-rein (OV1 auf Chromosorb P AW-DMCS bei 150°). Da die Substanz kein auswertbares Massenspektrum ergab, wurde mit 2.2.2-Trifluor-N.N-bis(trimethylsilyl) acetamid in CH_2Cl_2 (1 h,25°) das TMS-Derivat dargestellt: $^m/e$ =189 (M-15). IR (Film): 3400,2900,1450,1380,1320,1285, 1265,1100,1025,920,880. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.8-3.1 (m, 3H, 3HC-O); 2.8 (s,1H, OH; 1.2-1.0 (m, 12H, $4CH_3$). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 77.8 (C-2); 70.9,69.8 (C-3 bzw.C-1'); 23.6, 22.1

(C-2' bzw.C-2''); 18.5 (C-4); 16.4 (C-1); die Aufspaltung der diastereotopen Methylgruppen C-2' und C-2'' beträgt 1.5 ppm.

$C_7H_{16}O_2$ (132.21) Ber. C 63.60 H 12.20 Gef. C 64.06 H 12.38

3. Aromatisch substituierte Oxirane

3.1. R-(+)-Phenyloxiran

R-(-)-Phenyl-1.2-ethandiol (Phenylglykol): In der Literatur gebräuchliche Vorschriften erwiesen sich als unbefriedigend. Sie sind entweder zu aufwendig[312], feuergefährlich[56], verlaufen mit geringer Ausbeute (43%)[90] oder bieten die Gefahr, ein mit Mandelsäure verunreinigtes Produkt[337] zu erhalten.

Folgende Vorschrift erwies sich als sehr zweckmäßig: Unter Stickstoff werden 38.0g (250mmol) R-(-)-Mandelsäure (Merck; $[\alpha]_D^{20}$ =-154° (c=2.5/H_2O); Lit.[90] $[\alpha]_D^{26}$ = -157°(c=3.15/H_2O); Lit.[337] $[\alpha]_D^{23.6}$ =-154.3°±0.6° (c=1.64/H_2O); Lit.[56] $[\alpha]_D^{25}$ =-152.3°(c=3.27/H_2O) "98±1% enantiomerically pure") in 400ml abs. Ether als Suspension zu 25.0g (650mmol) $LiAlH_4$ in 600ml abs. Ether zugetropft (Vorsicht!), 2.5 h rückflußgekocht, im Eisbad gekühlt, 50ml Wasser langsam zugetropft (Vorsicht!) und mit 10% H_2SO_4 unter heftigem Rühren auf pH 5-6 gebracht. Die milchig trübe Wasserphase wird abgetrennt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser, Na_2CO_3-Lösung und Wasser gewaschen (alle wäßrigen Phasen müssen mehrmals mit Ether zurückextrahiert werden;

durch Ansäuern der verbliebenen Wasserphasen und Extraktion mit Ether können 1.9g (5%) unreagierte Mandelsäure zurückgewonnen werden), über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. abrotiert. Nach Lit.[426] kristallisiert das zurückbleibende Öl nur partiell nach langem Stehenlassen. Es zeigte sich jedoch, daß einfaches Abrotieren mit Benzol (evtl. wasserstoffbrückengebundenes Wasser wird azeotrop entfernt) zum Erfolg führt. Es wird in Benzol gelöst und mit Hexan umkristallisiert. Ausb. 24.8g (72%), Fp.67° (Lit.[56] 62-65°, Lit.[312] 66-67°) (aus der Mutterlauge kann eine 2.Fraktion erhalten werden: 2.8g (8%), Fp.66°; $[\alpha]_D^{20}$ =-50.1° (c=0.76/Benzol) (Lit.[312] $[\alpha]_D^{17}$ =-51.9° (c=0.77/Benzol)). ^{13}C-NMR (d6-Aceton): 143.3, 128.8,127.9,127.0 (C-Aryl); 75.2 (C-1); 68.8 (C-2). Im Gaschromatogramm (Chirasil-Val) des Di-PFP-Esters war nur der dem R-Enantiomeren zugeordnete Peak zu erkennen. Wurde das Rohprodukt untersucht, so waren noch geringe Spuren des S-Enantiomeren (1°/oo) wahrnehmbar.

$C_8H_{10}O_2$ (138.17) Ber. C 69.55 H 7.30 Gef. C 69.36 H 7.24

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Arylglykolderivate. Perfluorpropionate (PFP-Ester): In einem gasdichten Derivatisierungsgläschen (1-2ml) werden 0.1-1mg der Probe (auch geringere Mengen sind noch gut nachweisbar) mit 100-200µl CH_2Cl_2 (p.a.) und 50-100µl PFP-Anhydrid (Fluka) versetzt und im Metallblock für 10 min auf 110° gehalten. Nach dem Abkühlen wird durch eine dünne Kapillare langsam (!) Stickstoff eingeblasen, bis Pentafluorpropionsäure (Geruch, Vorsicht giftig!) nicht mehr wahrnehmbar ist.

Das Derivat soll dabei einen dünnen Film bilden, um Ein - schlüsse zu vermeiden. Es wird in 50-200µl Essigester (p.a.) gelöst.

Bei Acetaten kann man 100µl abs. Pyridin zusetzen, um saure Bedingungen zu vermeiden. Pyridin/Essigsäure bildet ein Azeotrop (Sdp.139.7°) [456] und wird beim Abblasen vollständig entfernt.

R-(-)-2-Hydroxy-2-phenylethyl-p-toluolsulfonat (Phenylglykol-β-tosylat): Nach der Literaturvorschrift[312] werden 23.0g (166mmol) R-(-)-Phenylglykol (Enantiomerenreinheit >99.9%) in 93ml abs. Pyridin mit 31.7g (166mmol) Tosylchlorid in 93ml abs. Pyridin umgesetzt. Ausb. 37.3g(77%); Fp.73-74° (Lit.[312] 73-74°); $[\alpha]_D^{20}$ =-53.3° (c=1.17/$CHCl_3$) (Lit.[312] $[\alpha]_D^{19}$ =-52.59° (c=1.16/$CHCl_3$)). Wurde das verwendete Pyridin über KOH und über Chlorsulfonsäure destilliert, so gelang es nicht, das Ditosylat nach Lit.[312] zu isolieren. Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) der Mutterlauge ergab neben wenig Monotosylat (r_f=0.2) nur 3g Di-p-tolylsulfon (r_f=0.5), das aus Methanol in langen Nadeln anfiel. Fp.156-158° (Lit.[424] 158°; MS: m/e=246 (M^+, Hauptpeak 139); α_D^{20} =-0.002° (c=0.86/$CHCl_3$); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.38 (s,3H,CH_3); 7.24; 7.36; 7.82; 7.94, (AA' BB', 4H,J=7.2Hz, H-Ar).

$C_{14}H_{14}O_2S$(246.33) Ber. C 68.26 H 5.85 Gef. C 68.56 H 5.78

Wurde das Pyridin jedoch nur über KOH destilliert, so erhielt man aus der Mutterlauge 2g des Ditosylats (r_f=0.6,

Kieselgel/$CHCl_3$); Fp. 104° (Lit.[312] 105-107°).

R-(+)-Phenyloxiran (Styroloxid): Nach der Literaturvorschrift[312] werden 61.6g (211mmol) R-(-)-Phenylglykol-ß-tosylat in 320ml abs. $CHCl_3$ mit 211mmol Natriummethylat (aus 4.8g Na) in 130ml abs. CH_3OH umgesetzt. Ausb. 21.8g (86%); Sdp. 91°/20Torr (Lit.[312] 89-90°/23Torr); α_D^{20} = +35.81° (unverdünnt), die Dichte wurde zu d_4^{20} =1.051 bestimmt, $[\alpha]_D^{20}$ = +34.07° [Lit.[312] $[\alpha]_D^{20}$ = +34.2° (unverdünnt)]; $[\alpha]_\lambda^{20}$ = +35.59°(578), +40.42°(546), +69.20°(436) (jeweils unverdünnt). MS: $^m/e$ = 120 (M^+, Hauptpeak 91). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 137.4,128.2,127.9,125.2 (Phenyl); 52.0 (C-1); 50.9 (C-2).

3.2. R-(+)-p-Bromphenyloxiran

Racemisches 2-Hydroxy-2-(p-bromphenyl)ethyl-p-toluolsulfonat (p-Bromphenylglykol-ß-tosylat): Die eisgekühlten Lösungen von 7.82g (36mmol) racemischem p-Bromphenylglykol in 40ml abs. Pyridin und 6.87g (36mmol) p-Toluolsulfonylchlorid in 40ml abs. Pyridin werden vereinigt und 2 h bei 0° belassen. 50ml eisgekühltes Wasser wird so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur 5° nicht übersteigt. Es wird mit $CHCl_3$ extrahiert und rasch mit kalter 10% H_2SO_4 (insgesamt 250ml) bis zur sauren Reaktion der organischen Phase gewaschen, dann mehrmals mit Wasser (alle wäßrigen Phasen jeweils mit $CHCl_3$ zurückextrahieren), über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und i.V. abrotiert, wobei das rohe Tosylat bereits kristallin anfällt. Es wird aus 100ml Benzol mit 200ml Hexan umkristallisiert. Ausb. 10.3g (77%); Fp.102°;

MS: $^{m}/e$ =370/372 (M^+, sehr schwach; Hauptpeak 185/187), ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.77, 7.68, 7.35, 7.25 (AA'BB', 4H, Tosyl-Ar.), 7.48, 7.39, 7.20, 7.11 (AA'BB', 4H, Br-Phenyl), 4.93 dxd, 1H, CH), 4.0-4.1 (m, 2H, CH_2), 2.8 (s, 1H, OH) 2.44 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$), 145.6, 140.6, 133.9, 132.0, 130.6, 129.1, 128.5, 122.0 (Aryl), 74.8 (C-1), 71.0(C-2), 21.5 (CH_3).

$C_{15}H_{15}BrO_4S$ (371.26)

Ber.	C	48.53	H	4.07	Br	21.52	S 8.64
Gef.	C	48.53	H	4.06	Br	21.71	S 9.10

Racemisches p-Bromphenyloxiran (p-Bromstyroloxid): Eine eisgekühlte Lösung von 50mmol $NaOCH_3$ (aus 1.15g Natrium) in 40ml abs. CH_3OH wird portionsweise zu einer eisgekühlten Lösung von 18.6g (50mmol) racemischem p-Bromphenylglykol-β-tosylat in 80ml abs. $CHCl_3$ gegeben. Die rasch viskos werdende Reaktionsmischung wird 30 min bei 0° heftig gerührt. Nach Zugabe von 25ml eisgekühltem Wasser wird die organische Phase rasch im Scheidetrichter abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und bei 0.6Torr (Ölpumpe mit Nadelventil) fraktioniert destilliert. Ausb. 5.7g (57%); Sdp. 75°/0.6Torr (Lit.[425] 80.5°/0.8Torr). Das IR-Spektrum ist identisch mit dem nach Lit.[425] aus α,p-Dibromacetophenon durch $NaBH_4$-Reduktion und Cyclisierung mit NaOH erhältlichen Produkt. MS: $^{m}/e$ =198/200 (M^+,Hauptpeak 89). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):136.7, 131.6,127.1,121.9 (C-Aryl); 51.7 (C-1); 51.0 (C-2).

C_8H_7BrO (199.05)

Ber.	C	48.27	H	3.54	Br	40.14	
Gef.	C	47.78	H	3.64	Br	40.30	

R-(-)-2-Hydroxy-2-(p-Bromphenyl)ethyl-p-toluolsulfonat

R-(-)-p-Bromphenylglykol-β-tosylat : Analog zur racemischen Verbindung werden aus R-(-)-p-Bromphenylglykol (hergestellt mit Saccharomyces cerevisae) in 200ml abs. Pyridin (nicht über Chlorsulfonsäure redestilliert) und 32.9g (172mmol) Tosylchlorid in 100ml abs. Pyridin 45.8g (72%) des Monotosylats erhalten, Fp.105°; $[\alpha]_D^{20}$ =-40.2°±0.2° (c=1/Benzol). Die spektroskopischen Daten sind identisch mit den bei der racemischen Verbindung aufgeführten Werten.

$C_{15}H_{15}BrO_4S$ (371.26)

Ber.	C	48.53	H	4.07	Br	21.52	S 8.64
Gef.	C	48.46	H	4.11	Br	22.02	S 8.62

Einengen der Mutterlauge liefert ein braunes Öl (4.7g), das in Ethanol gelöst wird. Durch Umkristallisieren mit Hexan erhält man 1.3g des Ditosylats (r_f=0.77, Kieselgel/$CHCl_3$: Aceton=1:1; Monotosylat: r_f=0.72), Fp.97°; $[\alpha]_D^{20}$ =-56.5°± 0.2° (c=1/Benzol). Das IR-Spektrum zeigt die Abwesenheit der OH-Bande des Monotosylats (3500cm^{-1}). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 6.9-7.7 (m,12H,Aryl), 5.51 (t,1H,CH), 4.1-4.2 (m,2H,CH_2), 2.44,2.40 (2s,6H,2CH_3).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):145.2,145.1,133.3,132.9,132.3,131.8,129.9, 129.7,128.5,127.9,123.5 (C-Aryl),79.0 (C-1),69.7 (C-2), 21.5(CH_3).

$C_{22}H_{21}BrO_6S_2$ (525.43)

Ber.	C	50.29	H	4.03	Br	15.21	S 12.20
Gef.	C	50.26	H	3.97	Br	15.38	S 12.00

R-(+)-p-Bromphenyloxiran (R-(+)-p-Bromstyroloxid): Analog zur racemischen Verbindung werden aus 45.6g (123mmol) R-(-)-p-Bromphenylglykol-β-tosylat in 230ml abs. $CHCl_3$ und 123mmol $NaOCH_3$ (aus 2.82g Natrium) in 110ml CH_3OH 18.8g (77%) des Oxirans erhalten: Fp.29-30°; Sdp. 85°/0.7Torr; $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ =+1.3°(D),+1.3°(578),+1.8°(546),+6.0°(436),+16.5° (365) (jeweils c=1/Aceton). Die spektroskopischen Daten sind identisch mit den bei der racemischen Verbindung aufgeführten Werten.

C_8H_7BrO (199.05)	Ber.	C	48.27	H	3.54	Br	40.14
	Gef.	C	48.01	H	3.60	Br	40.48

Racemisches o-Bromphenyloxiran (o-Bromstyroloxid): Analog zur para-substituierten Verbindung werden 4.34g (20mmol) racemisches o-Bromphenylglykol mit 3.81g (20mmol) Tosylchlorid umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das DC (Kieselgel/$CHCl_3$: Aceton=1:1; r_f=0.57) zeigt nur eine geringe Verunreinigung (r_f=0.45). 6.67g (18mmol) dieses Monotosylats werden in 30ml $CHCl_3$ mit 18mmol $NaOCH_3$ (aus 0.42g Natrium) in 15ml abs. CH_3OH bei 0° umgesetzt. Ausb. 1.9g (48% bezogen auf Glykol), Sdp. 67-68°/0.6-0.7Torr. MS: $^m/_e$ =198/200 (M^+, Hauptpeak 89). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 137.2,132.2,129.2,127.6,126.0,122.5(C-Aryl),52.2 (C-1),50.8(C-2).

R-(-)-o-Bromphenyloxiran (o-Bromstyroloxid): Analog zur racemischen Verbindung werden aus 12.7g (59mmol) o-Brom-

phenylglykol (alle mit Saccharomyces cerevisiae erhaltenen Fraktionen werden eingesetzt) mit 11.1g (61mmol) Tosylchlorid nach der üblichen Aufarbeitung 19.3g (89%) eines gelblichen Öls erhalten, das in 80ml abs. $CHCl_3$ mit 52mmol $NaOCH_3$ (aus 1.2g Natrium) in 30ml CH_3OH umgesetzt wird. Ausb. 6.8g (59% bezogen auf Glykol), Sdp. 74°/0.8Torr. $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ =-41.8°(D),-42.7°(578),-48.9°(546),-86.4°(436),-143° (365) (c=1/Aceton). Die Enantiomerenreinheit (bestimmt mit $Yb(hfbc)_3$ im ^1H-NMR) beträgt ungefähr 87%. Damit ergeben sich folgende korrigierte spezifische Drehwerte für das reine R-Enantiomer (etwa 2% Fehler): $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ =-47°(D),-49° (578),-56°(546),-99°(436),-165°(365) (c=1/Aceton). Die spektroskopischen Daten sind identisch mit den bei der racemischen Verbindung aufgeführten Werten.

C_8H_7BrO (199.05)	Ber.	C	48.27	H	3.54	Br	40.14
	Gef.	C	48.42	H	3.30	Br	40.13

4. Aromatisch substituierte Glykole

4.1. Racemische Arylglykole

4.1.1. Mandelsäuren

Racemische Mandelsäure ist kommerziell erhältlich (Merck). Racemische p-Brommandelsäure wird dargestellt nach der Literaturvorschrift[313]: Fp.117° (Lit.[313] 117-119°); das verwendete p-Bromacetophenon[115] wird durch fraktionierte Destillation von 3% o-Bromacetophenon befreit.
Racemische o-Brommandelsäure. Der in der Literatur[315,316]

beschriebene Weg ausgehend von o-Brombenzaldehyd über die Stufen: Cyanhydrin, o-Brommandelimidathydrochlorid, o-Brommandelsäuremethylester zur freien Säure ist aufwendig und nicht ungefährlich.

Einfacher wird racemische o-Brommandelsäure nach folgenden alternativen Vorschriften dargestellt:

Variante A: Zu einer Lösung von 27.2g (150mmol) o-Brombenzaldehyd (Merck) und 1.8g Triäthylbenzylammoniumchlorid (aus Benzylchlorid und Triäthylamin in abs. Ethanol in 24ml $CHCl_3$ läßt man bei $56\pm2^{\circ}C$ mit einer Geschwindigkeit von 1-2 Tropfen/min 37.5ml 50% wäßrige NaOH zutropfen. Anschließend rührt man noch 1 h, läßt abkühlen und gießt in soviel Wasser, daß sich der gebildete Niederschlag eben löst. Man extrahiert mehrmals mit Ether, säuert die wäßrige Phase mit 50% H_2SO_4 an und extrahiert mehrmals mit Ether. Nach Abrotieren der organischen Phase fällt das Produkt kristallin an, Ausb.21.8g (63%). Durch Umkristallisieren aus Toluol erhält man eine erste Fraktion: 4.8g (14%), Fp. 87° (Lit.[316] 89°). (Es wurden keine Versuche unternommen, das verbleibende Öl zur Kristallisation zu bringen). MS: $^{m}/e$=130/132 (M^{+},Hauptpeak 77). ^{1}H-NMR (d^{6}-Aceton): 7.15-7.68 (m,4H,Aryl), 5.61 (s,1H,CH). ^{13}C-NMR(d^{6}-Aceton): 173.6(C-2),140.2,133.6,130.7,129.8,128.7,124.0(C-Aryl), 72.8(C-1).

$C_8H_7BrO_3$ (231.05)	Ber.	C	41.59	H	3.05	Br	34.58
	Gef.	C	41.49	H	3.05	Br	34.25

Variante B: Zu einer Lösung von 50g (0.25Mol) o-Bromacetophenon in 150ml Eisessig werden 13ml (0.25Mol) Brom in 50ml Eisessig bei 20°C (Wasserbad) langsam zugetropft, 30min gerührt und erneut 13ml (0.25Mol) Brom in 50ml Eisessig unter gelindem Erwärmen zugetropft. Die Mischung wird kurz erwärmt und im Eisbad abgekühlt. Das angefallene o,α,α-Tribromacetophenon wird abgesaugt, getrocknet und in 150ml Wasser suspendiert. Bei 10°C werden 50ml 50% wäßrige NaOH zugefügt und die Mischung 4 Tage unter gelegentlichem Umschütteln bei 5°C aufbewahrt. Dann wird mit Ether extrahiert, mit konz.HCl angesäuert, mit Ether mehrfach extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, i.V. abrotiert und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 25.3g (44%), Fp. 89°C. Alle spektroskopischen Daten entsprechen den bei Variante A aufgeführten Werten. Die IR-Spektren der beiden Substanzen sind dekkungsgleich.

$C_8H_7BrO_3$ (231.05)	Ber.	C	41.59	H	3.05	Br	34.58
	Gef.	C	42.03	H	3.10	Br	34.65

4.1.2. Reduktion der Mandelsäuren zu Glykolen

Analog zur oben für R-(-)-Phenylglykol beschriebenen Vorschrift werden die Mandelsäuren direkt mit $LiAlH_4$ reduziert:

Racemisches p-Bromphenyl-1.2-ethandiol (p-Bromphenylglykol): Ansatz: 100mmol, Ausb.17.4g (80%), Fp. 101-102° (Benzol) (Lit.[301] 100°); MS: m/e=216/218 (M^+,Hauptpeak 185/187); ^{13}C-NMR (d^6-Aceton): 143.2,131.8,129.2,121.2(C-Aryl),74.6(C-1),

68.7(C-2).

$C_8H_9BrO_2$ (217.06)	Ber.	C	44.27	H	4.18	Br	36.81
	Gef.	C	44.36	H	4.12	Br	36.70

Racemisches o-Bromphenyl-1.2-ethandiol (o-Bromphenylglykol): Ansatz: 20mmol, Ausb. 3.0g (70%); Fp. 118° (abs. $CHCl_3$); MS: $^m/e$=216/218 (M^+,Hauptpeak 91); ^{13}C-NMR (d^6-Aceton): 142.2, 133.1,129.8,129.3,128.4,122.5(C-Aryl),74.3(C-1),67.1(C-2).

$C_8H_9BrO_2$ (217.06)	Ber.	C	44.27	H	4.18	Br	36.81
	Gef.	C	44.82	H	4.21	Br	37.02

4.1.3.Substituierte Phenacylacetate (α-Acetoxyacetophenone)

Phenacylacetat wird nach der Literaturvorschrift[311] dargestellt aus Phenacylbromid[115] und Natriumacetat in Eisessig: Fp. 48° (Lit.[311] 49.0°), Sdp. 83°/0.2Torr (Lit.[311] 145°/10 Torr); r_f=0.47/Kieselgel/$CHCl_3$).

p-Fluorphenacylacetat wird nach der Literaturvorschrift[308] dargestellt durch Friedel-Crafts-Acylierung von Fluorbenzol mit α-Chloracetylchlorid und nachfolgender Umsetzung mit Kaliumacetat in Ethanol: Fp. 46° (Lit.[308] 48.5°-49°), MS: $^m/e$=196 (M^+,Hauptpeak 123), ^1H-NMR ($CDCl_3$): 7.0-8.0 (AA'BB',J^1H_{ortho}-^{19}F=5.3Hz,4H,Aryl),5.31(s,2H,CH_2),2.19 (s,3H,CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 190.4(C-1),170.1(C-3),171.4, 160.1,130.4,130.0,116.3,115.3(C-Aryl,$J^{13}C_\alpha$-^{19}F=254Hz, $J^{13}C_\beta$-^{19}F=22Hz),65.6(C-2),20.1(C-4).

$C_{10}H_9FO_3$ (196.20)	Ber.	C	61.22	H	4.62	F 9.68
	Gef.	C	61.22	H	4.76	F 10.21

Es ist schwierig, die Verbindung zur Kristallisation zu bringen. Da die Folgeprodukte einfach zu reinigen sind, kann mit dem öligen Produkt gearbeitet werden.

p-Chlorphenacylacetat wird nach der Literaturvorschrift[309] dargestellt aus p-Chloracetophenon[115] über p-Chlorphenacylbromid[115] und Natriumacetat in Ethanol: Fp. 67.5°(Lit.[309] 62.8°-67.2°) r_f=0.55(Kieselgel/$CHCl_3$: CCl_4=1:1); ^{1}H-NMR (CCl_4): 7.58 (AA'BB',4H,Arom.),5.13(s,2H,CH_2),2.12 (s,3H,CH_3).

p-Bromphenacylacetat wird nach der Literaturvorschrift[309,310] dargestellt aus p-Bromacetophenon[115] über p-Bromphenacylbromid[115] und Natriumacetat in Ethanol. Durch DC-Kontrolle (Kieselgel/$CHCl_3$) wird eine optimale Reaktionszeit von 20min ermittelt, da das gebildete p-Bromphenacylacetat (r_f=0.60) im Reaktionsmedium partiell zu α-Hydroxy-p-bromacetophenon (p-Brombenzoylcarbinol, r_f=0.25) verseift wird. Fp. 84°-85° (Lit.[310] 86°).

m-Bromphenacylacetat: m-Bromacetophenon wird durch Bromierung des Acetophenon-$AlCl_3$-Komplexes nach der Literaturvorschrift[457] dargestellt: Sdp.76°/0.8Torr (Lit.[457] 75-76°/0.5Torr); n_D^{20} =1.5743 (Lit.[457] n_D^{25} =1.5738),GC »99%. 34.4g (0.17Mol) m-Bromacetophenon wird in 70ml Eisessig mit 27.2g (0.17Mol) Brom umgesetzt. Das gebildete m-Bromphenacylbromid wird wegen seiner allergenen Eigenschaften nicht

isoliert, sondern in der Reaktionsmischung nach Zugabe weiterer 14 ml Eisessig mit 27.7g Natriumacetat umgesetzt. Es wird 3 h auf 125° erhitzt, abgekühlt und nach Zugabe von Wasser mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird rasch mit Na_2CO_3-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und fraktioniert destilliert: Sdp. 80-120°C/0.005 Torr. Das DC (Kieselgel/$CHCl_3$) zeigt neben Ester (r_f=0.25) noch kleinere Anteile von m-Bromacetophenon (r_f=0.58), m-Bromphenacylbromid (r_f=o.48) und bereits gebildetes α-Hydroxy-m-bromacetophenon (r_f=0.05-0.10). Nach viermaliger Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) und Kristallisation aus Ethanol und Petrolether (Siedebereich 30-50°C) werden insgesamt 21.2g (49%), Fp. 47°C, DC-reines m-Bromphenacylacetat erhalten. MS: ^{m}/e=256/258 (M^+,Hauptpeak 183/185); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.2-8.0(m,4H,Aryl),5.29(s,2H,CH_2),2.21(s, 3H,CH_3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 196.2(C-1),170.0(C-1'),138.0, 133.6,132.3,129.2,127.4,118.9(C-Aryl),67.4(C-2),20.2(C-2').

$C_{10}H_9BrO_3$ (257.09)	Ber.	C	46.72	H	3.53	Br	31.08
	Gef.	C	47.15	H	3.50	Br	31.29

o-Bromphenacylacetat: o-Brombenzoesäure wird durch Sandmeyer-Reaktion aus Anthranilsäure dargestellt. Während die Ausbeuten nach den Literaturvorschriften[304,305] sich als unbefriedigend erweisen, wird analog einer Organikumsvorschrift[115] in einem 5 l-Becherglas aus 171g Anthranilsäure 188.5g (75%) o-Brombenzoesäure erhalten. Nach der Literaturvorschrift[308] wird o-Brombenzoylchlorid dargestellt

(Ansatz 0.6Mol, Ausb. 87%, n_D^{20}=1.5967, Lit.[308] n_D^{20} =1.5965), aus dem nach der Literaturvorschrift[303] über die Stufen o-Brombenzoylmalonsäurediäthylester und o-Brombenzoylessigsäure das o-Bromacetophenon erhalten wird, Ausb. 95.4g(91%), Sdp. 114°/10Torr (Lit.[303] 117-118°/12Torr). Nach der Literaturvorschrift[308] werden 70g (0.35Mol) o-Bromacetophenon mit 28g (0.35Mol) Brom in abs. Ether umgesetzt. Die Siedefraktionen von 90-150°/10Torr (Lit.[308] 104-127°/1.8Torr) werden zur weiteren Verarbeitung herangezogen. Analog der Literaturvorschrift für Phenacylacetat[311] wird 3 h bei 125° mit einem Überschuß an Natriumacetat in Eisessig umgesetzt und fraktioniert destilliert: Rohausb. 43.7g (68%). Durch 7 Säulentrennungen (Kieselgel/$CHCl_3$; r_f=0.30) erhält man 38.2g (59%); Fp. 24° (Kristallisation erfolgt, wenn man das Öl mit flüssigem Stickstoff versetzt, anreibt und mit der Ölpumpe bei etwa 0° die Lösungsmittelspuren entfernt); MS: $^m/e$=256/258 (M^+,Hauptpeak=183/185); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.2-7.7(m,4H,Aryl),5.15(s,2H,CH_2)2.15(s,3H,CH_3)

$C_{10}H_9BrO_3$ (257.09)	Ber.	C	46.72	H	3.53	Br	31.08
	Gef.	C	46.62	H	3.44	Br	31.13

p-Jodphenacylacetat: Die Friedel-Crafts-Acylierung von Jodbenzol mit Acetylchlorid in CS_2 nach der Literaturvorschrift[306] ist nicht ungefährlich und wird begleitet von beträchtlicher Jodabspaltung. Diese Erfahrung teilen auch Lutz et al.[308] mit, die Eisenspuren im verwendeten $AlCl_3$ verantwortlich machen. Dagegen wird α-Chlor-p-jodaceto-

phenon problemlos analog der Literaturvorschrift[308] für α-Chlor-p-fluoracetophenon erhalten durch Umsetzung von Jodbenzol mit $AlCl_3$ und Chloracetylchlorid. Aufgrund der allergenen Eigenschaften wird das Rohprodukt weiterverarbeitet. 26g α-Chlor-p-jodacetophenon wird mit 18.3g Kaliumacetat und 0.1ml Eisessig in 400ml 90% Ethanol rückflußgekocht, mit 0.8 l Wasser und 0.8 l $CHCl_3$ versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, i.V. abrotiert (Rohausb.30g) und durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$; r_f=0.25) gereinigt: Ausb. 18.5g (64%), Fp. 114° (Lit.[310] 114°). MS: m/e=304 (M^+,Hauptpeak 231; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 7.86 (AA'BB',4H,Arom.),5.28 (s,2H,CH_2),2.22 (s,1H,CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 191.6(C-1),170.3(C-3), 138.2, 133.6,129.1,101.9(C-Aryl),65.7(C-2),20.4(C-4).

$C_{10}H_9JO_3$ (304.09)	Ber.	C	39.50	H	2.98	J	41.73
	Gef.	C	39.82	H	3.02	J	41.35

4.1.4.Reduktion der Phenacylacetate zu Glykolen:

Racemisches p-Chlorphenyl-1.2-ethandiol-(p-Chlorphenylglykol): 10.6g (50mmol) p-Chlorphenacylacetat in 150ml abs. Ether werden langsam zu 3.0g (80mmol) $LiAlH_4$ in 100ml abs. Ether zugetropft, 2 h rückflußgekocht, im Eisbad gekühlt, 20ml Wasser tropfenweise (Vorsicht!) zugefügt, dann 150ml 10% H_2SO_4. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser, Na_2CO_3-Lösung und Wasser gewaschen (alle wäßrigen Phasen

mehrfach mit Ether zurückextrahieren), über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, i.V. abrotiert und aus 50ml abs. $CHCl_3$ mit Hexan umkristallisiert: Ausb. 6.4g (74%); Fp. 82-83°, r_f=0.60 (Kieselgel/Aceton); MS: ^{m}/e=172/174≙3:1 (M^+,Hauptpeak 77); ^{13}C-NMR (CD_3OD): 142.2,134.1,129.2,129.0(C-Aryl), 75.1(C-1),68.4(C-2).

$C_8H_9ClO_2$	(172.61)	Ber.	C	55.67	H	5.26	Cl 20.54
		Gef.	C	55.72	H	5.20	Cl 20.23

Racemisches p-Fluorphenyl-1.2-ethandiol(p-Fluorphenylglykol): Bemerkung: Das Rohprodukt wird in heißem Wasser gelöst, abfiltriert, i.V. abrotiert, mit Benzol azeotrop getrocknet und aus wenig abs. $CHCl_3$ mit Hexan umkristallisiert.

Ansatz: 100mmol, Ausb. 11.9g (76%); Fp. 58° (Lit.[300] 53°); r_f=0.60 (Kieselgel/Aceton); MS: ^{m}/e=156 (M^+,Hauptpeak 125); ^{13}C-NMR (d^6-Aceton): 168.9,156.8,139.7,139.5,129.1,128.7, 115.9,114.9(C-Aryl),$J^{19}F-^{13}C$: α=243Hz, β=22Hz, ɣ=8Hz,δ=3Hz, 74.6(C-1),68.8(C-2).

$C_8H_9FO_2$	(156.16)	Ber.	C	61.53	H	5.81	F 12.17
		Gef.	C	61.78	H	5.55	F 12.21
Lit.[300] $C_8H_{10}FO_2$	(?!)	Ber.[300]	C	61.59	H	6.46	
		Gef.[300]	C	61.65	H	6.55	(?!)

Racemisches p-Jodphenyl-1.2-ethandiol (p-Jodphenylglykol): Ansatz: 13mmol, Ausb. 2.4g (70%); Fp. 116-117°; r_f=0.62 (Kieselgel/Aceton); MS: ^{m}/e=264 (M^+,Hauptpeak 233); ^{13}C-

NMR (d^6-Aceton): 143.7,137.8,129.4,92.7(C-Aryl),74.6(C-1), 68.6(C-2).

$C_8H_9JO_2$ (264.07)	Ber.	C	36.39	H	3.44	J 48.06
	Gef.	C	36.66	H	3.44	J 48.12

Racemisches m-Bromphenyl-1.2-ethandiol(m-Bromphenylglykol):
Bemerkung: Um ein reines Präparat zu erhalten, ist es erforderlich, bereits das eingesetzte m-Bromacetophenon durch mehrfache Destillation vom unumgesetzten Acetophenon zu befreien (GC-Kontrolle), da die Abtrennung der unsubstituierten Verunreinigungen zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese nicht ohne Weiteres möglich ist.
Ansatz: 2.64g (10.3mmol), Ausb. 1.49g (67%); Fp. 58°C; MS: m/e=216/218 (M^+,Hauptpeak 107); ^{13}C-NMR (d6-Aceton): 146.3, 131.4,130.7,130.0,127.0,122.5(C-Aryl),74.4(C-1)68.5(C-2).

$C_8H_9BrO_2$ (217.07)	Ber.	C	44.27	H	4.18	Br 36.81
	Gef.	C	44.79	H	4.01	Br 36.91

4.2. Optisch aktive Arylglykole

4.2.1. α-Hydroxyacetophenone (Aroylcarbinole)

Die Verseifung der α-Acetoxyacetophenone erfolgt aufgrund der Basen- und Säureempfindlichkeit der gebildeten α-Hydroxyacetophenone entweder mit $BaCO_3$[310] oder mit H_2O[311] bzw. 1% H_2SO_4 in H_2O[325]:
Benzoylcarbinol wird nach der Literaturvorschrift[311] dargestellt durch Kochen von Phenacylacetat in Wasser: Fp. 86° (Lit.[311] 85°).

p-Fluorbenzoylcarbinol wird nach der Literaturvorschrift[308] mit $BaCO_3$ dargestellt: Ansatz: 280mmol, Ausb. 23.7g (41% bezogen auf Fluorbenzol); Fp. 114° (Lit.[308] 114°); MS: $^m/e$= 154 (M^+,Hauptpeak 123); ^{1}H-NMR (CD_3OD): 8.2-7.1 (AA'BB', J^1H_{ortho}-^{19}F = 5.6Hz,4H,Aryl),4.90(s,2H,CH_2),4.0(s,1H,OH). ^{13}C-NMR (d^6-Aceton): 198.3(C-1),173.1,160.5,132.0,131.8,131.3, 117.2,116.1(C-Aryl,$J^{19}F$-^{13}C: $\alpha\hat{=}$253Hz,$\beta\hat{=}$22Hz,$\gamma\hat{=}$9Hz),66.3(C-2).

$C_8H_7FO_2$	(154.14)	Ber.	C	62.34	H	4.58
		Gef.	C	62.84	H	4.59

p-Chlorbenzoylcarbinol wird nach der Literaturvorschrift[310] mit $BaCO_3$ dargestellt: Ansatz: 104mmol, Ausb. 5.6g (32%); Fp. 120° (Lit.[310] 122.4°).

p-Jodbenzoylcarbinol wird nach der Literaturvorschrift[310] mit $BaCO_3$ dargestellt: Ansatz: 37mmol, Ausb. 3.5g (36%); Fp. 155° (Lit.[310] 152°); MS: $^m/e$=262 (M^+,Hauptpeak 231); ^{1}H-NMR (CD_3OD): 7.6-8.0 (AA'BB',4H,Aryl), 4.84(s,CH_2+OH, dieses Signal befindet sich auf dem OH-Signal des Lösungsmittels).

$C_8H_7JO_2$	(262.05)	Ber.	C	36.67	H	2.69 J 48.43
		Gef.	C	36.74	H	2.65 J 48.56

p-Brombenzoylcarbinol:Da nach der Literaturvorschrift[310] mit $BaCO_3$ bei einem Ansatz von 140mmol nur 10.8g(36%) Ausbeute erhalten wurde, wird p-Brombenzoylcarbinol besser nach folgender Vorschrift dargestellt:

Im 3 l-Dreihalskolben werden 32.0g (124mmol) p-Bromphenacylacetat in einer Mischung von 2 l Wasser und 5ml H_2SO_4

unter heftigem Rühren 18 h rückflußgekocht. Der KPG-Rührer sollte dabei fast bis an den Boden des Kolbens reichen, damit der bei der Reaktionstemperatur geschmolzene Ester ständig vom Boden des Gefäßes aufgewirbelt wird. DC-Kontrolle (Kieselgel/$CHCl_3$) zeigt das vollständige Verschwinden des Esters (r_f=0.40). Nach dem Abkühlen im Eisbad wird das Carbinol abgesaugt, Rohausb. 23.4g (88%), und aus Ethanol (nicht stark erhitzen!) umkristallisiert: Ausb. 21.0g (79%),Fp. 142-144°. (Das Röhrchen beschlägt sich bei 131°; Lit.[310] Fp. 136.6°); r_f=0.25 (Kieselgel/$CHCl_3$); ^{1}H-NMR (d^6-Aceton): 7.6-8.0 (AA'BB',4H,Aryl), 4.88(d,J=5.6Hz,2H,CH_2), 2.04(t,J=5.6Hz,1H,OH); ^{13}C-NMR($CDCl_3$): 197.5(C-1),132.3, 132.2,129.5,129.1(C-Aryl),65.3(C-2).

$C_8H_7BrO_2$	(215.05)	Ber.	C	44.68	H	3.28	Br	37.16
		Gef.	C	44.17	H	3.39	Br	37.30

o-Brombenzoylcarbinol: Analog zur obigen Vorschrift werden 31.0g (120mmol) o-Bromphenacylacetat verseift. Bereits nach 13 h zeigt das DC (Kieselgel/$CHCl_3$) die vollständige Umsetzung des Esters (r_f=0.30); es ist nur ein Fleck (r_f=0.18) detektierbar. Da Kristallisationsversuche fehlschlagen, wird mit NaCl gesättigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i.V. abrotiert. Das zurückbleibende Öl wird an der Ölpumpe getrocknet, Ausb. 24.5g (95%). Dieses Produkt wird in die mikrobiologische Reduktion eingesetzt.
In einem weiteren Experiment wird versucht,kristallines o-Brombenzoylcarbinol darzustellen: Nach 13 h wird die quantitative Verseifung des Esters festgestellt. Geringe Mengen

eines gelben Öls (I) werden durch Filtration mit Zellstoff entfernt; das DC (Kieselgelplatte geringer Aktivität/$CHCl_3$) zeigt o-Brombenzoylcarbinol (II) (r_f=0.35), Verunreinigung (III) (r_f=0.64) und polarere Verunreinigungen (r_f<0.2). Das wässrige Filtrat wird mit NaCl gesättigt, abfiltriert und mit Ether extrahiert, die Etherphase über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. abrotiert. Das zurückbleibende ölige(II) enthält geringe Mengen einer Verunreinigung (V) (r_f=0.4). Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$ mit Acetongradient) führt zur partiellen Zersetzung von (II); die gebildeten Verunreinigungen lassen im DC ein dem oben beschriebenen (I) vergleichbares Fließverhalten erkennen. Eine Fraktion (II + III) wird in einem Zweiphasensystem verteilt (CCl_4:H_2O:EtOH = 1:1:1). Die polare Phase enthält nur o-Brombenzoylcarbinol (II),das wie oben beschrieben als farbloses Öl isoliert wird.

m-Brombenzoylcarbinol: 4.0g (16mmol) m-Bromphenacylacetat werden in 400 ml 1% H_2SO_4 gekocht. Nach 12 h ist die Verseifung vollständig (DC). Es wird heiß filtriert, mit Eis gekühlt, abgesaugt und im Exsiccator getrocknet: Ausb. 2.4g(72%). Zur weiteren Reinigung wird mit abs. $CHCl_3$ und Petrolether (Siedebereich 30-50°) umkristallisiert: Ausb. 2.2g(66%); Fp. 105-106°; MS: ^{m}/e=214/216 (M^+, Hauptpeak 183/185); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.2-8.1(m,4H,Aryl), 4.86(d,J=4.7Hz,2H,CH_2), 3.46 (t,J=4.7Hz,1H,OH); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 197.3(C-1),137.0,135.1, 130.7,130.5,126.1,123.2(C-Aryl),65.5(C-2).

$C_8H_7BrO_2$ (215.05)	Ber.	C	44.68	H	3.28	Br	37.16
	Gef.	C	44.43	H	3.24	Br	37.09

4.2.2. Reduktion der halogensubstituierten Aroylcarbinole mit Saccharomyces cerevisiae.

H e f e

Die Reduktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten hängen nicht signifikant vom Hersteller (DHW-Hefe Vital; Linco-Hefe; Frey-Hefe), jedoch vom Frischezustand der Bäckerhefe Saccharomyces cerevisiae) ab. Die besten Ergebnisse wurden daher in der Weihnachtszeit mit Hefe aus stark frequentierten Supermärkten erzielt. Eine Bestimmung des Trockengewichts nach Lit.[458] (45min/125°) ergab einen Wassergehalt von etwa 70%. Die folgenden Gewichtsangaben beziehen sich auf das Frischgewicht (Verpackungseinheit 42g).

Allgemeine Vorschrift: R-(-)-p-Bromphenylglykol.

In einem 10 l-Plastikkanister mit Gäraufsatz (Glycerin) werden 400g Saccharose (Südzucker) in 7 l Wasser gelöst und 320g Bäckerhefe zugegeben. Nach einer Induktionsperiode von 10min wird eine Lösung von 9.0g (42mmol) p-Brombenzoylcarbinol in 200ml Ethanol unter Rühren zugegeben (Vorsicht, schäumt!) und 3-4 Tage der Gärung überlassen. Dann wird in 2 l-Perforatoren nach Kutscher-Steudel 2-3 Tage mit Ether extrahiert (bei größeren Ansätzen können Perforationsaufsätze für 6 l-Rundkolben verwendet werden, jedoch ist dann die Extraktion unvollständiger). Beim Stehenlassen der Reaktionsmischung treten vor allem an der Luft gelbrote Verfärbungen ein, die wahrscheinlich auf der Bildung von Carotinoiden[330] zum Schutz gegen Photooxidation beruhen[66].

Die Etherphase wird durch mehrfaches Waschen mit wenig Na_2CO_3-Lösung von org. Säuren befreit, wobei sie sich weitgehend entfärbt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ether zurückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit wenig Wasser gewaschen, die wäßrige Phase 5 mal mit Ether zurückextrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und i.V. abrotiert. Durch mehrfaches Abrotieren mit Wasser werden wasserdampfflüchtige Verunreinigungen entfernt. Das rohe Glykol fällt dabei oft schon kristallin an und wird durch mehrfaches Abrotieren mit Benzol azeotrop getrocknet. (Bei sehr kleinen Ansätzen mit schwierig zu kristallisierenden Glykolen sollte außerdem das Siliconfett durch Aufnehmen der Mischung in Ethanol und Abfiltrieren entfernt werden). Es wird aus abs. $CHCl_3$ umkristallisiert, durch Einengen der Mutterlauge wird eine 2.Fraktion gewonnen: Ausb. 8.3g (92%), Fp. 106-107°; $[\alpha]_D^{20}$ =-36.4°(c=1/Aceton); das umkristallisierte Glykol ist laut GC (Chirasil-Val) des Di-PFP-Esters praktisch 100% enantiomerenrein.

$C_8H_9BrO_2$ (217.06)	Ber.	C	44.27	H	4.18	Br	36.81
	Gef.	C	44.08	H	4.17	Br	36.93

Allgemeine Bemerkungen: Alle ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren zeigen Übereinstimmung mit den entsprechenden racemischen Arylglykolen (siehe Anhang), die Massenspektren gemäß der üblichen Reproduzierbarkeit. In den IR-Spektren (KBr) können im Bereich der Molekülschwingungen charakteristische Unter-

schiede auftreten, die auf diastereomorphe Packungseffekte zurückzuführen sind. Alle Substanzen sind praktisch geruchlos und DC-rein (Kieselgel), r_f=0.6-0.7(Aceton),0.5-0.6 (Aceton:$CHCl_3$=1:1),0.05-0.1($CHCl_3$). Mit Ausnahme des o-Bromphenylglykols, dessen Di-PFP-Ester an Chirasil-Val nicht in die Antipoden getrennt werden kann, sind bei allen so dargestellten Glykolen im GC nur geringe Spuren des S-Antipoden nachweisbar, die bei der Umkristallisation praktisch vollständig in der Mutterlauge verbleiben. Die Abwesenheit des Aroylcarbinols kann am Verschwinden der Carbonylbande im IR-Spektrum (1690-1700 cm^{-1}) kontrolliert werden, jedoch erwies sich der massenspektrometrische Nachweis aufgrund der geringeren Flüchtigkeit des Arylglykols im Vergleich zum entsprechenden Aroylcarbinol als bedeutend empfindlicher.

R-(-)-m-Bromphenylglykol: Ansatz: 1.4g (6.5mmol), Ausb. 0.95g (70%), Fp. 45° ($CHCl_3$/Benzol/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$ =-27.5° (c=1/Aceton). Enantiomerenausbeute 99.1%, gemessen am nicht umkristallisierten Produkt.

$C_8H_9BrO_2$	(217.06)	Ber.	C	44.27	H	4.18	Br 36.81
		Gef.	C	44.22	H	4.15	Br 36.58

R-(-)-o-Bromphenylglykol: Ansatz: 24.5g (114mmol). Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man durch Säulenchromatographie (3cm x 50cm,Kieselgel/$CHCl_3$) in der Fraktion von 1.3 l bis 3.3 l nach Abrotieren 15g öliges Rohprodukt, aus dem durch fraktionierte Kristallisation (bei kinetischer Hemmung

etwas erwärmen!) folgende DC-reinen Fraktionen mit fast identischen IR-Spektren erhalten werden:

Nr.	Menge	Fp.	umkristallisiert aus	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1/Aceton)
I	4.1g	119°	abs. $CHCl_3$	- 4.3°
II	8.5g	40°	$CHCl_3$/Benzol/Hexan	-63.9°
III	1.0g	30°	$CHCl_3$/Benzol/Hexan	

Ausb. 13.6g (55%). Die Mutterlauge ergibt 1.0g Öl, das neben Glykol noch wenig Carbinol (IR:1700 cm^{-1}) enthält. Offensichtlich liegt das Racemat als 1:1-Verbindung vor, jedoch konnte keine Korrelation mit den in der Literatur gebräuchlichen Schmelzpunktsdiagrammen[45] erreicht werden. Da befürchtet wurde, daß der Schmelzpunkt des enantiomerenreinen Glykols unterhalb der Raumtemperatur liegen könnte, wurde auf dessen Isolierung (die durch fraktionierte Kristallisation eventuell möglich wäre) verzichtet. Unglücklicherweise versagt gerade bei diesem Glykol die gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenreinheit. Alle kristallinen Fraktionen werden zur Darstellung von R-(-)-o-Bromphenyloxiran (siehe oben) eingesetzt, als Ausgleich für das in der Mutterlauge (1.0g) verbliebene Glykol hoher Enantiomerenreinheit werden 0.9g der Fraktion I weggelassen. Da die Enantiomerenreinheit des Oxirans (bestimmt mit $Yb(hfbc)_3$ im ^1H-NMR) etwa 87% beträgt, kann man schließen, daß durch die fraktionierte Kristallisation des Glykols doch eine weitgehende Abtrennung des Racemats stattgefunden hat. Die Enantiomerenausbeute der asymmetrischen Reduktion von o-Brombenzoylcarbinol beträgt etwa 85-90%.

$C_8H_9BrO_2$ (217.06)	Ber.	C	44.27	H	4.18	Br	36.81
	Gef.	C	44.28	H	4.07	Br	37.23

R-(-)-p-Fluorphenylglykol: Ansatz: 13g (84mmol). Nach der üblichen Aufarbeitung werden 11.1g (84%) Rohprodukt erhalten. Fp. 55-58°, nach Umkristallisieren 9.4g, Fp. 59° ($CHCl_3$/Hexan). Im IR-Spektrum ist noch die Carbonylbande des Carbinols (1700cm^{-1}) zu erkennen. Auf einer Kieselgelsäule (3cm x 50cm) wird mit 0.6 l $CHCl_3$ eluiert, die obere Hälfte der Säulenfüllung in einer Glasfritte mit Aceton extrahiert, i.V. abrotiert und umkristallisiert: 6.0g (46%); Fp. 65° (Benzol/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$ =-42.4°(c=1/Aceton).

$C_8H_9FO_2$ (156.16)	Ber.	C	61.53	H	5.81	F	12.17
	Gef.	C	61.78	H	5.55	F	12.38

R-(-)-p-Chlorphenylglykol: Ansatz: 5.6g (33mmol); Ausb.4.4g (78%); Fp. 84.5° ($CHCl_3$); $[\alpha]_D^{20}$ =-54.8°(c=1/Aceton).

$C_8H_9ClO_2$ (172.61)	Ber.	C	55.67	H	5.26	Cl	20.54
	Gef.	C	55.81	H	5.27	Cl	20.66

R-(-)-p-Jodphenylglykol: Ansatz: 2.0g (7.6mmol); Ausb. 1.0g (50%) (Die Mutterlauge enthält noch etwas Carbinol); Fp. 123° ($CHCl_3$); $[\alpha]_D^{20}$ =-33.5°(c=1/Aceton).

$C_8H_9JO_2$ (264.07)	Ber.	C	36.39	H	3.44	J	48.06
	Gef.	C	36.13	H	3.43	J	48.38

4.2.3.Weitere Reaktionen mit Saccharomyces cerevisiae.

Reduktion von Benzoylcarbinol: Ein Ansatz von 5.2g (38mmol) Benzoylcarbinol mit 120g Hefe und 150g Saccharose in 3 l Wasser ergibt nach der üblichen Aufarbeitung eine Rohausbeute von 3.7g, nach Umkristallisieren aus $CHCl_3$ 2.8g (53%) R-(-)-Phenylglykol in großen Tafeln, enantiomerenrein nach GC (Chirasil-Val); Fp. 66-67°; $[\alpha]_D^{20}$ =-52.2°(c=0.77/ Benzol) Lit.[312] Fp. 66-67°; $[\alpha]_D^{20}$ =-51.9°(c=0.77 Benzol).

$C_8H_{10}O_2$ (138.17) Ber. C 69.55 H 7.30
Gef. C 69.58 H 7.24

Aus der Mutterlauge werden 0.7g unumgesetztes Benzoylcarbinol isoliert, Fp. 86° (Lit.[311] 85°).
Ridley[58] gibt folgende Werte an: Ausb. 45%; Fp. fehlt; $[\alpha]_D^{25}$ =-45.8°(c=2/Aceton). Der irrtümlich angegebene Vergleichswert "$[\alpha]_D^{25}$ =-39.9°(c=6.6/Aceton)[337]" wurde jedoch tatsächlich nicht in Aceton, sondern in Ethanol gemessen[337], so daß auf dieser Basis keine Aussagen zur Enantiomerenreinheit gemacht werden können.

Bestimmung der Enantiomerenreinheit: Um möglichst vollständige Reduktion zu erreichen, werden 1.8g Benzoylcarbinol mit 250g Hefe und 300g Saccharose in 3 l Wasser 2 Tage reduziert. Das gebildete Phenylglykol wird wie üblich extraktiv isoliert, jedoch nicht umkristallisiert. Der etherischen Lösung des getrockneten Rohprodukts wird die 1 mg Phenylglykol entsprechende Menge entnommen, mit PFP-Anhydrid derivatisiert und gaschromatographisch unter Variation von

Splitverhältnis und Probenmenge untersucht:

rel.Fläche(S)	rel.Fläche(R)	% S	R/S	°/oee
416	108221	0.383	260.15	99.23
412	120045	0.342	291.37	99.32
585	137061	0.425	234.29	99.15
839	182025	0.459	216.95	99.08
737	174018	0.422	236.12	99.16
599	158893	0.376	265.26	99.25
624	145194	0.428	232.68	99.14
		0.405	248.1	99.19
	abs. Fehler±	0.040	± 25.4	± 0.08
	rel. Fehler±	9.8%	± 10.2%	± 0.08%

Reduktion von Phenacylacetat:

Ein Ansatz von 2.0g (11mmol) Phenacylacetat mit 420g Hefe und 500g Saccharose in 5 l Wasser ergibt nach der üblichen extraktiven Aufarbeitung eine Rohausbeute von 1.0g (nicht umkristallisiert). Durch Säulenchromatographie (Kieselgel) erhält man bei Elution mit $CHCl_3$ etwa 0.10g unreagiertes Phenacylacetat und 0.60g (etwa 30%) 2-Hydroxy-2-phenylethylacetat (Phenylglykol-β-acetat), das durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in S-(+)-Phenylglykol überführt wird; die gaschromatographisch bestimmte Enantiomerenreinheit beträgt 80.3%.

Eine weitere Fraktion wird durch Elution mit $CHCl_3$/Aceton (1:1) erhalten: 0.30g (etwa 15%) R-(-)-Phenylglykol (gaschromatographisch bestimmte Enantiomerenreinheit: 92.2%).

Die chemische Zuordnung der Substanzen wird durch ihre IR- und ^{1}H-NMR-Spektren bestätigt; S-Phenylglykol-β-acetat, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.2-7.4(m,5H,Aryl), 4.90(dxd,1H,CH), 4.1-4.3(m,2H,CH_2), 2.05(s,3H,CH_3). Die GC-Proben werden aus den etherischen Lösungen entnommen, um Enantiomerenanreicherung durch Kristallisation zu vermeiden.

Reduktion von Acetophenon:

Ein Ansatz von 10.0g (83mmol) Acetophenon in 180ml Ethanol mit 300g Hefe und 300g Saccharose in 6 l Wasser wird nach 6 Tagen Gärung der üblichen extraktiven Aufarbeitung unterworfen. Das Rohprodukt wird i.V. destilliert. Die Fraktion von 88-90°/10Torr wiegt 5.6g und enthält nach GC (XE 60) 0.3% Ethanol, 88.2% unreagiertes Acetophenon und 11.5% α-Phenylethanol (Ausb. 6.5%). Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$, r_f=0.15) ergibt 0.45g (4.5%) α-Phenylethanol; $[\alpha]_D^{23}$ =-31.2° (unverdünnt) (74% optische Reinheit, bezogen auf Lit.[344] $[\alpha]_D^{25}$ =-42° (unverdünnt) für S-α-Phenylethanol; $[\alpha]_D^{23}$ =-32.3°(c=4.74/CH_3OH) (71% optische Reinheit, bezogen auf Lit.[345] $[\alpha]_D^{23}$ =-45.5°(c=4.9,CH_3OH) für S-α-Phenylethanol.

Derivatisierung mit S-α-Chlorisovalerylchlorid (dargestellt aus L-Valin nach Greenstein et al.[103] analog Lit.[348] (10min, 110°,CH_2Cl_2) ergibt die diastereomeren Ester, die durch GC getrennt werden. Chirasil-Val (20m x 0.3mm Glaskapillare, 120°,0.4 bar H_2) erweist sich auch für die Diastereomerentrennung als besonders geeignet. Aus $t'_{SS/RR}$=5.83min und $t'_{SR/RS}$=9.12min errechnet sich α=1.564 (Lit.[348] α=1.04 bei

150° an SE 30).

rel. Fläche(SS/RR)	rel.Fläche(SR/RS)	Peakverhältnis
409 002	65 444	6.2496
165 393	26 791	6.1735
440 380	70 229	6.2706
		6.231±0.051

Für den Fall, daß der in S-α-Chlorisovalerylchlorid enthaltene Anteil an R-Antipode vernachlässigbar ist, errechnet sich die Enantiomerenreinheit zu (72.34±0.20)%.
Die Lösung wird erneut mit Stickstoff abgeblasen (5min), in Essigester aufgelöst und untersucht.

rel.Fläche(SS/RR)	rel.Fläche(SR/RS)	Peakverhältnis
361 188	57 498	6.2817
361 617	56 232	6.4308
		6.356±0.105

Unter den obigen Einschränkungen errechnet sich nun die Enantiomerenreinheit zu (72.81±0.39)%, das entspricht einer Zunahme von etwa 0.5%.

Isolierung des Metaboliten α-Ethoxy-p-bromstyroloxid.

Fünf Ansätze zu je 10.0g (47mmol) p-Brombenzoylcarbinol in 150ml Ethanol mit 400g Hefe, 400g Saccharose und 8 l Wasser (Gesamtvolumen etwa 45 l) werden gemeinsam nach der üblichen Methode aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt (etwa 40g) wird durch Umkristallisieren aus abs. $CHCl_3$ 35.3g R-(-)-p-Bromphenylglykol (Fp. 106-107°) erhalten. Einengen der

Mutterlauge liefert weitere 2.2g R-(-)-p-Bromphenylglykol (Fp. 105-107°), Gesamtausbeute 37.5g (75%). Die Mutterlauge enthält laut DC (Kieselgel/$CHCl_3$:Aceton=1:1) noch geringe Mengen R-(-)-p-Bromphenylglykol (r_f=0.40), p-Brombenzoylcarbinol (r_f=0.60) und eine unbekannte Substanz (r_f=0.80); dieser Fleck teilt sich mit $CHCl_3$ als Fließmittel in 2 Flecken auf (r_f=0.65 und r_f=0.74). Die Mutterlauge wird i.V. abrotiert. Nach Zugabe von wenig abs. Ethanol erhält man 0.3g einer Substanz vom Fp. 210°, r_f=0.74 (Kieselgel/$CHCl_3$). Keine Versuche wurden unternommen, eine 2.Fraktion zu gewinnen. MS und FD: $^m/e$=484,486,488 =1:2:1 ($2M^+$,2Br; dimeres Folgeprodukt); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.51(AA'BB',4H, Aryl), 3.78("s",2H,Oxiran-CH_2), 3.24(m,2H,Ethoxy-CH_2), 1.15 (t,J=7.0Hz,3H,CH_3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 138.0(4^o,C_A), 131.6 (3^o,$J^{13}C-^1H$=76Hz) und 128.3(3^o,$J^{13}C-^1H$=74Hz) ($C_B$bzw.C_C), 122.8(4^o,C_D), 96.1(4^o,C-1), 66.9(2^o,$J^{13}C-^1H$=65Hz,C-1'), 57.7(2^o,$J^{13}C-^1H$=63Hz, C-2), 15.2(1^o,$J^{13}C-^1H$=65Hz,C-2').

Nach der Röntgenstrukturanalyse liegt im kristallinen Zustand α-Ethoxy-p-bromstyroloxid vor; das ^{13}C-NMR-Spektrum bestätigt diese Struktur auch für eine $CDCl_3$-Lösung.

$C_{10}H_{11}O_2Br$ (243.11)	Ber.	C	49.41	H	4.56	Br	32.87
	Gef.	C	49.64	H	4.75	Br	32.79

4.2.4. Klassische Racematspaltungen.

R-(+)-und S-(-)-α-Phenylethylamin.

Racemisches α-Phenylethylamin wird durch Leuckart-Wallach-Reaktion aus Acetophenon nach der Literaturvorschrift [353]

dargestellt. Die Racematspaltung über das Tetraacetyl -D-glucose-Addukt nach Lit.[459] ist für größere Ansätze nicht praktikabel, außerdem erweist sich die Rückgewinnung der Tetraacetyl -D-glucose als sehr zeitraubend; $[\alpha]_D^{15}$ =+37.9° (Lit.[356] $[\alpha]_D^{15}$ =+40.67°), optische Reinheit 91%.
Besser bewährt sich die Racematspaltung mit R.R-(+)-Weinsäure in CH_3OH nach einer alternativen Vorschrift[354]. Das ausgeschiedene Salz sollte in klaren, bis 1 cm langen Kristallen anfallen (Animpfen mit geeigneten Impfkristallen ist vorteilhaft, da sonst die Gefahr der Mischkristallbildung auftritt).Zweimaliges Umkristallisieren des S-(-)-α-Phenylethylamin-R.R-(+)-hydrogentartrats in CH_3OH und Freisetzen des Amins nach der Literaturvorschrift[354] liefert S-(-)-α-Phenylethylamin, α_D^{22} =-38.08° (unverdünnt), d_4^{22} = 0.950[354], $[\alpha]_D^{22}$ =-40.08° (unverdünnt) (Lit.[354] $[\alpha]_D^{22}$ = -40.3°). Das PFP-Derivat erweist sich im GC (Chirasil-Val) als praktisch 100% enantiomerenrein. Daraus kann geschlossen werden, daß weder beim Aufbewahren des Amins über KOH-Plätzchen (1 Tag,20°), noch bei der Destillation (Sdp. 70°/10Torr), noch bei der Umsetzung mit PFP-Anhydrid (10min,110°,CH_2Cl_2) eine meßbare Racemisierung eintritt.

Aus der Mutterlauge wird angereichertes R-(+)-α-Phenylethylamin freigesetzt ($[\alpha]_D^{22}$ =+24.2° (unverdünnt) und als dessen Hydrogensulfat[354] dreimal umkristallisiert (Fp.165°), um das reine Enantiomer vom Racemat abzutrennen. Freisetzen des Amins nach der Literaturvorschrift[354] liefert R-(+)-α-Phenylethylamin, $[\alpha]_D^{22}$ =+40.2° (unverdünnt) (Lit.[354] $[\alpha]_D^{22}$ = +39.1° (unverdünnt)). Das PFP-Derivat erweist sich im GC

(Chirasil-Val) als praktisch 100% enantiomerenrein.

S-(+)-p-Brommandelsäure

30.0g (130mmol) racemische p-Brommandelsäure und 15.7g (130mmol) S-(-)-α-Phenylethylamin werden in 450ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen erhält man lange weiße Nadeln, die abgefrittet und mit 100ml kaltem Wasser von der Mutterlauge befreit werden. 26.0g (56.8%) S-α-Phenylethylammonium-S-p-brommandelat (Fraktion I), das aus 380ml Wasser (Fraktion II), dann aus 350ml Wasser umkristallisiert wird (Fraktion III):

Fraktion	Ausbeute	Fp.	$[\alpha]_D^{20}$ (c=0.4/H_2O)	Enantiomerenreinheit +)
I	26.0g (56.8%)	191°	+(25.4±0.5)°	60.7%
II	22.5g (49.2%)	195°	+(49.0+0.5)°	89.2%
III	14.5g (31.7%)	196°	+(49.5±0.5)°	94.8%

+)
Die Enantiomerenreinheit der im Salz enthaltenen p-Brommandel-Säure wird durch GC (Chirasil-Val) nach folgender Methode bestimmt:

Je 10mg des Salzes wird in einem 10ml-Schnappdeckelglas mit 1 ml halbkonz. HCl aufgelöst, die p-Brommandelsäure durch wiederholtes Überschichten mit Ether, Schütteln und Abpipettieren der Etherphase extrahiert. Die Lösungen werden durch Na_2SO_4-gefüllte Pasteurpipetten in 10ml-Schnappdeckelgläser filtriert, etwa 50-100mg $LiAlH_4$ zugegeben, verschlossen und 2 h auf dem Magnetrührer gerührt. Die Aufarbeitung der p-Bromphenylglykole erfolgt durch Zugabe von Wasser, 10% H_2SO_4 und wiederholtes Abpipettieren der Etherphasen, die

durch Na_2CO_3-gefüllte Pasteurpipetten direkt in 1 ml-Derivatisierungsgläschen filtriert werden, wo sie mit PFP-Anhydrid derivatisiert werden. (Eine bedeutend kleinere Menge des Salzes hätte ausgereicht, denn es wurde nur ein kleiner Teil der Glykollösung derivatisiert, der Rest wurde mit N_2 abgeblasen: Fp. etwa 95° (reines R-(-)-p-Bromphenylglykol: Fp. 106-107°)).

Zur Darstellung der freien S-(+)-p-Brommandelsäure wird Fraktion III (14.3g=41mmol) in 16ml konz. HCl aufgelöst, mit Ether extrahiert, mit wenig Wasser gewaschen, mit Ether mehrfach zurückextrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, i.V. abrotiert und aus Wasser umkristallisiert: 7.4g (78%); Fp. 125°; $[\alpha]_D^{20}$ =+113°(c=0.6/Aceton). Umkristallisieren aus Benzol liefert 6.5g (68%); Fp. 127°; $[\alpha]_D^{20}$ = +117°(c=0.6/Aceton), $[\alpha]_{578}^{25}$ =+121° (Lit.[316] Fp.131°, $[\alpha]_{578}^{25}$= -115°(c=0.6/Aceton) für den Antipoden).

S-(+)-p-Bromphenylglykol wird aus 2.3g (10mmol) S-(+)-p-Brommandelsäure durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in Ether erhalten (siehe oben), Ausb. 1.5g (66%); Fp. 106° ($CHCl_3$); $[\alpha]_D^{20}$= +37.5°(c=1/Aceton). Das PFP-Derivat ist gaschromatographisch (Chirasil-Val) praktisch enantiomerenrein.

R-(-)-p-Brommandelsäure

Die vereinigten Mutterlaugen werden i.V. abrotiert: 26.1g (57.0%) Salz mit S-α-Phenylethylammonium-R-p-brommandelat im Überschuß. Die freie Säure wird mit 10.3ml (25%) HCl analog der obigen Vorschrift erhalten, Ausb. 15.6g (96.5%), (67mmol), Enantiomerenreinheit: 54.6% (GC der entsprechenden

p-Bromphenylglykol-di-PFP-Ester). 327ml Wasser und 8.2g (67mmol) R-(+)-α-p-phenylethylamin werden zugefügt und erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim Abkühlen kristallisiert 16.0g (67.3%) R-α-Phenylethylammonium-R-p-Brommandelat (Fraktion IV), das aus 280ml Wasser umkristallisiert wird (Fraktion V).

Fraktion	Ausbeute	Fp.	$[\alpha]_D^{20}$ (c=0.4/H_2O)	Enantiomerenreinheit +)
IV	16.0g (67.3%)	196°	-(41.1±0.5)°	88.2%
V	13.3g (54.0%)	196-197°	-(50.9±0.5)°	93.7%

+) siehe oben

Bezogen auf die Gesamtmenge an eingesetzter p-Brommandelsäure beträgt die Ausbeute 29.1%.

Mit 10ml 25% HCl erhält man nach der üblichen Methode 6.1g (69.8%) rohe R-(-)-p-Brommandelsäure, Fp. 127°, $[\alpha]_D^{20}$ =-109° (c=0.6/Aceton) Enantiomerenreinheit 93.7%, siehe oben). Davon werden 3.1g aus wenig Benzol umkristallisiert, Ausb. 3.0g, Fp. 127°, $[\alpha]_D^{20}$ =-114°(c=0.6/Aceton) und erneut umkristallisiert. Ausb. 2.9g, Fp. 127°, $[\alpha]_D^{20}$ =-115°(c=0.6/Aceton), Enantiomerenreinheit 99.4% (Chirasil-Val).

R-(+)-α-Phenylethylamin wird aus der salzsauren wäßrigen Lösung mit KOH nach der Literaturvorschrift[460] zurückgewonnen. $[\alpha]_D^{20}$ =+40.42° (unverdünnt), praktisch 100% enantiomerenrein laut GC des PFP-Derivats (Chirasil-Val).

(+)-o-Brommandelsäure

22.9g (99mmol) o-Brommandelsäure werden mit 12.0g (99mmol) S-(-)-α-Phenylethylamin in 110ml Wasser unter Erwärmen

gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert 11.4g (33%) S-(-)-α-Phenylethylammonium-o-brommandelat (Fp. 137-138°) aus (Fraktion I). (Gelegentlich tritt eine übersättigte Lösung auf, die man mit einem Metallspatel animpfen kann). Die Mutterlauge wird i.V. abrotiert, der Rückstand ergibt aus 90ml Wasser eine weitere Fraktion (II) des Salzes, 8.6g (25%), Fp. 138°. Die Mutterlauge wird i.V. abrotiert (Fraktion III). Die Fraktionen (I) und (II) werden zusammen aus 80ml Wasser umkristallisiert: Fraktion (IV), 13.8g (69%), Fp. 140°. Die Mutterlauge wird i.V. abrotiert, der Rückstand ergibt aus 90ml Wasser Fraktion (V), 2.0g, Fp. 138°. Die Mutterlauge von Fraktion (V) wird i.V. abrotiert: Fraktion (VI).

Drehwerte der S-(-)-α-Phenylethylammonium-o-brommandelate:

Fraktion	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1/H_2O)	$[\alpha]_{365}^{20}$ (c=1/H_2O)
III	+ 1.6°	+ 7.7°
V	- 2.3°	- 9.4°
VI	- 4.9°	- 16.1°

Da die Salze in großen, klaren Tafeln anfallen, kann Mischkristallbildung angenommen werden. Die höchste Anreicherung tritt in der verbleibenden Mutterlauge auf.
Die o-Brommandelsäuren werden mit HCl nach der üblichen Methode freigesetzt:

Salzfraktion	Ausbeute[+)]	Fp.	$[\alpha]_{578}^{20}$ (c=1/Aceton)	$[\alpha]_{365}^{20}$ (c=1/Aceton)
III	5.2g(23%)	89°	+ 9.1°	+ 36.8°
IV	7.8g(34%)	89°	- 3.5°	- 10.0°

V	1.1g(5%)	87°	- 3.5°	- 9.7°
VI	2.2g(10%)	88°	- 6.5°	-26.3°

+)
Die Ausbeute bezieht sich auf die insgesamt eingesetzte o-Brommandelsäure, Gesamtausb. 72%.

Die aus Fraktion (III) gewonnene (+)-o-Brommandelsäure wird dreimal aus Benzol umkristallisiert: 3.6g. Nach einer vierten Kristallisation aus 200ml Benzol erhält man 1.2g, Fp. 91°, α_D^{20} =0°(c=1/Aceton). Die vereinigten Mutterlaugen der drei ersten Kristallisationen scheiden beim zufälligen Stehenlassen überraschend 46mg klare Blättchen ab, Fp. 120°, $[\alpha]_{578}^{20}$ =+137°(c=1/Aceton) (Lit.[316] Fp. 122°, $[\alpha]_{578}^{25}$ =+141° (c=1/Aceton)). Im ^{1}H-NMR-Spektrum des hieraus dargestellten Methylesters ist mit Yb(tfc)$_3$ kein Antipode festzustellen.

5. Substituierte Mandelsäuremethylester

Racemischer o-Brommandelsäuremethylester

5.0g (22mmol) racemische o-Brommandelsäure werden in 150ml abs. Methanol und 200ml Benzol mit 3 Tropfen H_2SO_4 versetzt. Nach 2 Tagen bei R.T. wird das Methanol i.V. abrotiert, die Benzolphase mehrmals mit Wasser gewaschen (Wasserphasen mit Benzol zurückextrahieren), über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und fraktioniert destilliert. Ausb. 3.4g (66%), Sdp. 94°/ 0.05Torr, Fp. 44°. IR: 3450 (OH), 1740 (C=O). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.1-7.6(m,4H,Arom.), 5.59(s,1H,CH), 3.76(s,3H,CH_3).

$C_9H_9BrO_3$ (245.08)	Ber.	C	44.11	H	3.70	Br	32.60
	Gef.	C	44.34	H	3.42	Br	32.57

o-Brommandelsäuremethylester aus (+)-Säure

36mg (0.16mmol) (+)-o-Brommandelsäure ($[\alpha]_{578}^{20}$ =+137°(c=1/Aceton)) wird in einem Schnappdeckelglas mit 1ml abs. Methanol, 5ml Benzol und 1 Tropfen H_2SO_4 versetzt, 3 Tage bei R.T. stehenlassen, mit $CHCl_3$ über Kieselgel filtriert, i.V. abrotiert, bei 0.01Torr getrocknet und in $CDCl_3$ gelöst. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist mit dem Spektrum des racemischen o-Brommandelsäureesters identisch. Nach Zugabe von Yb(tfc)$_3$ können die dem Antipoden zugeordneten Signale nicht detektiert werden.

Racemischer p-Brommandelsäuremethylester

Nach der allgemeinen Methode von Fischer und Speier[461] werden 5.0g (22mmol) p-Brommandelsäure in 30ml abs. Methanol mit 0.5ml H_2SO_4 6 h rückflußgekocht, zwischen Wasser und $CHCl_3$ verteilt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, fraktioniert destilliert und aus $CHCl_3$/Hexan umkristallisiert. Ausb. 3.0g (57%), Sdp. 154°/5Torr, Fp. 60° (Lit.[359] Fp.61°); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.4(AA'BB',4H,Arom.), 5.14(d,J=5.6Hz,1H,CH), 3.77(s,3H,CH_3), 3.48(d,J=5.6Hz,1H,OH).

$C_9H_9BrO_3$	Ber.	C 44.11	H 3.70	Br 32.60
	Gef.	C 43.99	H 3.61	Br 32.06

R-(-)-p-Brommandelsäuremethylester

Analog zur Vorschrift für o-Brommandelsäuremethylester werden aus 3.0g (13mmol) R-(-)-p-Brommandelsäure (Enantiomerenreinheit 93.7%) 2.2g (69%) Ester erhalten, Sdp. 155°/5Torr, $[\alpha]_D^{20}$ =-83.7°(c=1/Aceton). Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist

mit dem Spektrum des racemischen Esters identisch. Mit Yb $(tfc)_3$ gelingt es nicht, Spuren des Antipoden nachzuweisen.

6. Versuche zur Enantiomerenreinheit und Absolutkonfiguration der aromatisch substituierten Oxirane

CD-Messungen: $Ni(acac)_2$/Arylglykol[240]

In einem 25ml-Meßkölbchen werden 4.2mg $Ni(acac)_2$ mit 5.8ml abs. t-Butanol unter Erwärmen gelöst und bei R.T. mit abs. CCl_4 aufgefüllt. 4ml dieser Lösung werden in einem Polypropylenmeßkölbchen (verhindert Adsorptionserscheinungen) auf 50ml aufgefüllt. Mit je 10ml dieser Lösung ($5.2 \cdot 10^{-5}$M $Ni(acac)_2$ und 0.2M t-Butanol) werden je 10µmol (10^{-3}M) des betreffenden Diols aufgefüllt und in einer Schichtdicke von 20mm gemessen.

Ringöffnung von arylsubstituierten Oxiranen mit Na_2CO_3

0.1g (R)-Styroloxid werden in 50ml wäßriger Na_2CO_3-Lösung 48 h bei 60°C heftig gerührt, mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und nicht (wie in Lit.[57]) aus Benzol/Petrolether umkristallisiert. Stattdessen wird ein kleiner Teil der Etherlösung mit PFP-Anhydrid derivatisiert und gaschromatographisch (Chirasil-Val) analysiert: 60.4±0.4)% S, (20.8±0.7)% enantiomerenrein (4 Messungen). Die analoge Umsetzung von (R)-p-Bromstyroloxid ergibt (51.60±0.07)% R, (3.20±0.13)% enantiomerenrein (3 Messungen).

Ringöffnung von arylsubstituierten Oxiranen mit NH_3

Je 50mg racemisches bzw. R-Styroloxid werden in 4ml Ethanol

gelöst, mit 6ml wäßriger NH_3-Lösung (Molverh. 200:1) im Eisbad gerührt und über Nacht auf R.T. kommen lassen. Das Lösungsmittel wird i.V. abdestilliert, der Rückstand mit Ether aufgenommen, in 6N HCl extrahiert, mit KOH unter Eiskühlung alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Ein kleiner Teil der Etherlösung wird mit PFP-Anhydrid derivatisiert. Die Enantiomerenreinheit des R-2-Aminophenylethan-1-ols beträgt mindestens 99.5%, die des S-1-Aminophenylethan-2-ols mindestens 99.0%, jedoch könnte im letzten Fall die Analyse durch Spuren der gemischten PFP/HFB-Derivate geringfügig verfälscht werden.

Versuche mit chiralen NMR-shift-Reagenzien

$Yb(tfc)_3$ und $Yb(hfbc)_3$ wurden dankenswerterweise von C.Mark zur Verfügung gestellt. $Eu(tbc)_3$, $Eu(tfc)_3$ und $Eu(hfbc)_3$ sind im Handel erhältlich. Alle $hift-Reagenzien werden im Exsiccator über P_2O_5 aufbewahrt.

CCl_4 (UVASOL, Merck) und $CDCl_3$ (UVASOL, Merck) werden über Al_2O_3 filtriert. Wenn, wie z.B. bei Propylenoxid, CCl_4 als Lösungsmittel verwendet wird, so muß ein Tropfen C_6D_6 zur Stabilisierung des Lock-Signals zugefügt werden.

Die Substratmenge beträgt etwa 5-20mg, das shift-Reagens wird, falls nicht anders vermerkt, portionsweise zugegeben, bis optimale Bedingungen erreicht sind. Außerdem werden Messungen bei bekannter shift-Reagens-Menge mit kontrollierter Zugabe des Substrats durch eine 100µl-Spritze durchgeführt:

Zu einer Lösung von 21.3mg (17.5mmol) $Yb(hfbc)_3$ in $CDCl_3$ wird racemisches Styroloxid zugespritzt, optimale Menge: 14µl (120µmol), Molverhältnis 1:7. Wird dagegen zu einer Lösung von 32.1mg $Yb(hfbc)_3$ in $CDCl_3$ 21µl R-Styroloxid zugegeben (Molverh.1:7), so tritt eine zu starke Verschiebung auf (Peaküberlappung). Nach Zugabe von weiteren 3µl Substrat (Molverh.1:8) treten optimale Bedingungen auf. In einem dritten Experiment werden 177.4mg R-Styroloxid mit 45.7mg racemischem Styroloxid gut gemischt (R:S=8.8:1). Zu 28.5mg $Yb(hfbc)_3$ in $CDCl_3$ werden 24µl dieser Mischung zugespritzt (Molverh.1:9), um vergleichbare Bedingungen zu erreichen. Das S-Isomere gibt sich nur durch eine sehr schwach ausgeprägte Schulter zu erkennen. Kleine Abweichungen in den optimalen Molverhältnissen sind u.a. durch die hygroskopischen Eigenschaften von $Yb(hfbc)_3$ bedingt.

A N H A N G

1. Ergänzung zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung mit Chirasil-Val

1.1. Verteilung der funktionellen Gruppen am Polymer

Die stationäre Phase "Chirasil-Val" ist ein statistisches Copolymer, dessen mit funktionellen Gruppen beladene Siloxaneinheiten (b) durch jeweils x unbeladene Siloxaneinheiten (u) voneinander getrennt werden. Die mittlere Beladung $^1/a$ (z.B. a = 7) bedeutet nicht, daß immer genau jede a-te (z.B. jede siebte) Einheit beladen ist [d.h. x = a - 1 (z.B. x = 6) wäre stets erfüllt], denn eine solche hohe Ordnung wäre sehr unwahrscheinlich.

Mit welcher Wahrscheinlichkeit sind die funktionellen Gruppen in bestimmten Abständen angeordnet, d.h. welche relative Häufigkeit besitzt eine Sequenz von x Einheiten u zwischen zwei b? Unter der Voraussetzung, daß energetische Faktoren keine Begünstigung bestimmter Abstände bewirken, wird dieses Problem mit zwei verschiedenen Methoden betrachtet.

Mithilfe einer Zufallszahlentabelle[462], die die Ziffern von 0 bis 9 umfaßt, wird ein visueller Eindruck von der statistischen Verteilung der Gruppen gewonnen (für a = 7). Die Ziffern 1 - 6 seien u, die Ziffer 0 sei b, die Ziffern 7 - 9 werden nicht berücksichtigt. Die ersten 50 ausgewerteten Ziffern ergeben folgendes Bild:

uuuuuuuuubuuuuuuuuubuuuuuuuuuuuuubuuuuuuuuubuubbuu...

x = 9 13 9 2 0 17

Die "experimentell" gewonnenen Werte bestätigen die theoretisch hergeleiteten Zusammenhänge (siehe unten). Von 629 ausgewerteten Einheiten sind 85 beladen (a = 7.4). Von den 84 dazwischenliegenden u-Sequenzen sind 5 bei x = 6, das sind 5.95% (berechnet 5.67%, siehe Abb.7b, S.46).

Als zweite Methode wird die Verteilungsfunktion f(a,x) nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit hergeleitet, wobei f(x) bei vorgegebenem a betrachtet wird.

Setzen wir uns als "Beobachter" auf eine beladene Einheit in der Position 0 (abgekürzt "b0"), dann ist die Wahrscheinlichkeit P, daß die benachbarte Position 1 beladen ist, $P_{1b} = {}^1/a$ (denn ein a-tel aller Positionen sind beladen). Die Zahl der dazwischenliegenden u ist x = 0, die zugehörige Wahrscheinlichkeit ist $P_0 = P_{1b} = {}^1/a$.

Die Wahrscheinlichkeit, daß die benachbarte Position 1 unbeladen ist, ist $P_{1u} = 1 - \frac{1}{a} = \frac{a-1}{a}$. Ist auch die nächste Position 2 unbeladen und erst die Position 3 beladen, dann liegen x = 2 u zwischen den beiden b, und es gilt:

$$P_2 = P_{1u} \cdot P_{2u} \cdot P_{3b} = \frac{(a-1)^2}{a^2} \cdot \frac{1}{a} = \frac{(a-1)^2}{a^3}$$

Allgemein gilt für x dazwischenliegende u:

$$P_x = P_{1u} \cdot P_{2u} \cdot \cdots P_{(x+1)b} = \frac{(a-1)^x}{a^x} \cdot \frac{1}{a} = \frac{(a-1)^x}{a^{x+1}}$$

Die Summe der Einzelwahrscheinlichkeiten ist:

$$\sum_{x=0}^{\infty} P_x = \sum_{x=0}^{\infty} \frac{(a-1)^x}{a^{x+1}} = 1$$

x und P_x sind die Wertepaare der relativen Häufigkeits-

funktion:

$$f(x) = \frac{(a-1)^x}{a^{x+1}} \qquad (\ 0 \leq a\ ;\ x = 0,1,2...\ )\ ^{+)}$$

$^{+)}$Für (a = 0,1,2...) ergeben sich Vereinfachungen, die im Folgenden übernommen werden.

Diese Verteilungsfunktion wird gelegentlich als "Geometrische Verteilung" bezeichnet und ist als Spezialfall der "Pascal-Verteilung" anzusehen[462](graphische Darstellung für a = 4 bzw. 7 bzw. 10 siehe Abb.7b, S.46). Die relative Häufigkeit ist für benachbarte Gruppen (x = 0) am größten und nimmt mit zunehmender Entfernung ab.

Tabelle für a = 7 :

x	0	1	2	3	4	5	6
f(x) [%]	14.29	12.24	10.50	9.00	7.71	6.61	5.67

x	7	8	9	10	11	12	...	+∞
f(x) [%]	4.86	4.16	3.57	3.06	2.62	2.25	...	0

Der Beitrag der einzelnen Abstände zum mittleren Abstand wird durch das statistische Moment 1.Ordnung beschrieben:

$$\sum_{-\infty}^{+\infty} \text{Eigenschaft} \cdot \text{Häufigkeit} = \text{Mittelwert der Eigenschaft}$$

$$\sum_{-\infty}^{+\infty} x \cdot f(x) = \bar{x}$$

Der absolute Beitrag der einzelnen Abstände zum Mittelwert ist:

$$x \cdot f(x) = x \cdot \frac{(a-1)^x}{a^{x+1}}$$ (siehe Abb.7c, S.46)

Tabelle für a = 7 :

x	0	1	2	3	4	5	6
x·f(x)	0	0.122	0.210	0.270	0.308	0.330	0.340
x	7	8	9	10	11	12	...+∞
x·f(x)	.340	0.333	0.321	0.306	0.288	0.270	... 0

Die Werte von x·f(x) für x = a und für x = a - 1 sind gleich:

$$a \cdot \frac{(a-1)^a}{a^{a+1}} = (a-1) \cdot \frac{(a-1)^{a-1}}{a^a} = \frac{(a-1)^a}{a^a}$$

Wie eine Extremwertbetrachtung zeigt, liegt das Maximum zwischen diesen beiden Werten. Da x nur für ganze Zahlen definiert ist, liegt das Maximum für ganzzahlige a bei x = a - 1 und x = a .

Für den Mittelwert gilt:

$$\sum_{x=0}^{+\infty} x \cdot \frac{(a-1)^x}{a^{x+1}} = a - 1 = \bar{x}$$

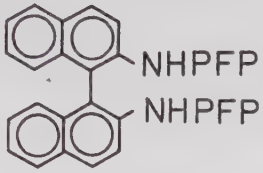
Der mittlere Abstand $\bar{x}$ entspricht also dem Abstand, den man bei äquidistanter Anordnung der Gruppen erwarten würde.
Der relative Beitrag der einzelnen Abstände zu $\bar{x}$ ist:

$$\frac{x \cdot f(x)}{\bar{x}} = x \cdot \frac{(a-1)^{x-1}}{a^{x+1}}$$

Für a = 7 und x = 6 bzw. x = 7 errechnet sich ein Anteil von je 5.67% .

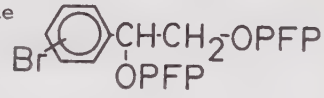
1.2. Gemessene Trennfaktoren α zu Tabelle 3

Zu [a] 2.2'-Diperfluorpropionamido - 1.1'-binaphthyl (39f)



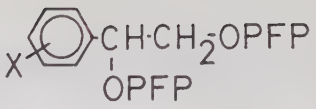
t [°C]	α
180	1.0629
182	1.0617
184	1.0606
186	1.0601
188	1.0596
190	1.0581
200	1.0520

Zu [b] Bromphenylglykoldiperfluorpropionate

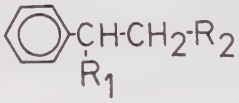


t [°C]	α		
	ortho	meta	para
100	1	1.0401	1.0400
110	1	1.0379	1.0382
120	1	1.0341	1.0327
130	1	1.0309	1.0296
140	1	1.0270	1.0260

(Das Signal der ortho-Verbindung wird nicht aufgespalten, siehe Abb.10).

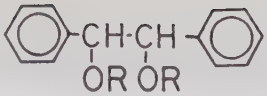
Zu [c] Arylglykoldiperfluorpropionate 

t [°C]	α					
	x - H	p - F	p -Cl	m-Br	p -Br	p - J
80	1.0428	1.0500	1.0489	1.0523	1.0502	
90	1.0391	1.0467	1.0468	1.0474	1.0464	1.0464
100	1.0375	1.0426	1.0424	1.0426	1.0424	
110	1.0319	1.0383	1.0383	1.0387	1.0380	
120	1.0298	1.0328	1.0331	1.0341	1.0342	1.0335
130	1.0260	1.0298	1.0294	1.0306	1.0313	1.0309
140			1.0277	1.0286	1.0288	1.0270
150			1.0248	1.0249	1.0244	1.0245
160			1.0207	1.0225	1.0210	1.0219

Zu [d] Phenylethylperfluorpropionamide 

t [°C]	α					
	R_1 = NHPFP	R_2 = H	R_1 = OPFP	R_2 = NHPFP	R_1 = NHPFP	R_2 = OPFP
90	1.0588		1.0582		1.1227	
100	1.0544					
110	1.0502		1.0515		1.0966	
120	1.0450		1.0489		1.0861	
130	1.0406		1.0467		1.0740	
140	1.0364		1.0433		1.0647	
150	1.0343		1.0412		1.0571	
160	1.0274		1.0383		1.0486	

Zu [e] Hydrobenzoindiester



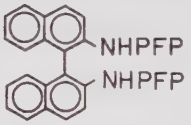
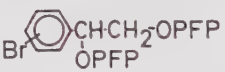
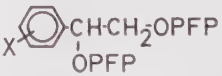
t [°C]	α	
	OR = OPFP	OR = Acetat
120	1.0645	
125	1.0600	
130	1.0566	
135	1.0538	
140	1.0476	
145	1.0479	
150	1.0427	1.0314
155	1.0359	1.0288
160	1.0370	1.0274
165		1.0287
170		1.0252
175		1.0249
180		1.0232
185		1.0226

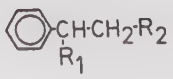
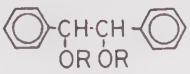
1.3. Regressionsanalysen

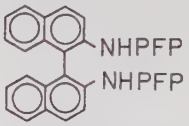
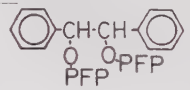
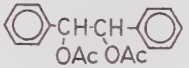
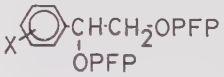
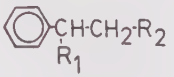
1.3.1. Temperaturabhängigkeit der Nettoretentionszeiten t_R'

(siehe Abb.17,18)

$$\ln t_R' = \left[\frac{\delta(\ln t_R')}{\delta(1/T)} \right]_p \cdot \frac{1}{T} - \text{const}$$

$\left[\frac{\delta(\ln t_R')}{\delta(1/T)} \right]_p$ [Grad]	const	" C H I R A S I L - V A L "
		[a] 
11 114 ± 77	21.00 ± 0.17	(1)
11 223 ± 75	21.17 ± 0.16	(2)
		[b] 
6 820 ±137	15.79 ± 0.33	R,S ortho
7 420 ±132	16.66 ± 0.31	S meta
7 472 ±133	16.75 ± 0.32	R
7 443 ±136	16.66 ± 0.33	S para
7 498 ±141	16.76 ± 0.34	R
		[c] 
6 291 ± 77	14.79 ± 0.20	S X = H
6 338 ± 75	14.88 ± 0.20	R
6 533 ± 79	15.24 ± 0.21	S p-F
6 591 ± 77	15.35 ± 0.20	R
7 016 ± 76	15.42 ± 0.19	S p-Cl
7 069 ± 76	15.52 ± 0.19	R

$\left[\frac{\delta(\ln t_R')}{\delta(1/T)}\right]_p$ [Grad]	const		
		[c]	Fortsetzung
7 345 ± 78	15.82 ± 0.20	S	m-Br
7 399 ± 79	15.92 ± 0.20	R	
7 331 ± 78	15.72 ± 0.20	S	p-Br
7 385 ± 78	15.82 ± 0.20	R	
7 635 ±115	15.90 ± 0.30	S	p-J
7 688 ±116	16.00 ± 0.29	R	
		[d]	
6 658 ± 49	15.02 ± 0.12	S	R_1 = NHPFP
6 725 ± 48	15.14 ± 0.12	R	R_2 = H
8 670 ± 52	18.29 ± 0.13	S	R_1 = OPFP
8 713 ± 51	18.35 ± 0.13	R	R_2 = NHPFP
9 061 ± 66	19.16 ± 0.16	S	R_1 = NHPFP
9 214 ± 69	19.47 ± 0.17	R	R_2 = OPFP
		[e]	
7 299 ± 99	16.59 ± 0.24	R.S	
7 383 ± 91	16.58 ± 0.22	S.S	OR = OPFP
7 500 ± 92	16.82 ± 0.22	R.R	
7 717 ± 47	15.67 ± 0.11	R.S	
7 823 ± 40	15.81 ± 0.09	S.S	OR = Acetat
7 868 ± 37	15.88 ± 0.08	R.R	

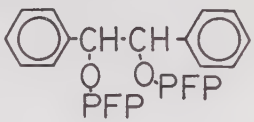
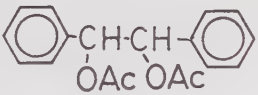
$\left[\frac{\delta(\ln t_R')}{\delta(1/T)}\right]_p$ [Grad]	const	S E 3 0
		
9 172 ±198	16.47 ± 0.40	$[f_1]$
		$[f_2]$ 
6 919 ±158	14.92 ± 0.37	R.S
7 046 ±160	15.06 ± 0.37	S.S,R.R
		$[f_3]$ 
7 487 ± 64	14.62 ± 0.15	R.S
7 519 ± 66	14.65 ± 0.15	S.S,R.R
		$[f_4]$ 
4 975 ± 95	12.08 ± 0.23	X = H
5 102 ± 63	12.41 ± 0.15	p-F
5 507 ± 91	12.52 ± 0.22	p-Cl
5 994 ±111	13.57 ± 0.27	o-Br
6 271 ± 98	14.05 ± 0.24	m-Br
6 343 ± 95	14.15 ± 0.23	p-Br
6 706 ± 98	14.52 ± 0.24	p-J
		$[f_5]$ 
5 067 ±127	12.21 ± 0.31	R_1 = NHPFP; R_2 = H
6 470 ±180	14.21 ± 0.42	R_1 = OPFP; R_2 = NHPFP
6 721 ±181	14.64 ± 0.43	R_1 = NHPFP; R_2 = OPFP

1.3.2. Temperaturabhängigkeit der RRT-Werte für 1.2-Diphenylethandiolderivate an SE 30

$$\ln r_{(i)/R.S} = \left[\frac{\delta(\ln r_{(i)/R.S})}{\delta(1/T)} \right]_p \cdot \frac{1}{T} - \frac{-\Delta\Delta S_{(i)-R.S}}{R}$$

(i) ≙ R.R bzw. S.S

R.S ≙ entsprechende meso-Verbindung als Standard

$\left[\frac{\delta(\ln r_{(i)/R.S})}{\delta(1/T)} \right]_p$	$\frac{-\Delta\Delta S}{R}$	$\pm s(\ln r_{(i)/R.S})$		
				[A]
197.9 ± 14.6	0.219 ± 0.035	0.0043	R.R	
81.7 ± 12.9	-0.014 ± 0.031	0.0036	S.S	
				[B]
150.8 ± 17.4	0.213 ± 0.040	0.0025	R.R	
105.3 ± 13.3	0.136 ± 0.030	0.0030	S.S	

a) mittlerer Fehler der Einzelmessung

Thermodynamische Parameter:

[A] Diperfluorpropionat

	[cal/Mol]	[cal/Grad·Mol]	(150°C) [cal/Mol]
$-\Delta\Delta H_{R.R-S.S}$	=231.5±14.1	$-\Delta\Delta S$= 0.465±0.034	$-\Delta\Delta G$= 34.7±1.4
$-\Delta\Delta H_{R.R-R.S}$	=392.9±29.0	$-\Delta\Delta S$= 0.435±0.070	$-\Delta\Delta G$=208.7±3.6
$-\Delta\Delta H_{S.S-R.S}$	=162.4±25.6	$-\Delta\Delta S$= 0.028±0.062	$-\Delta\Delta G$=174.2±3.0

[B] Diacetat

$-\Delta\Delta H_{R.R-S.S}$	= 90.4±10.7	$-\Delta\Delta S$= 0.153±0.024	$-\Delta\Delta G$= 25.7±0.8
$-\Delta\Delta H_{R.R-S.S}$	=299.7±34.6	$-\Delta\Delta S$= 0.423±0.079	$-\Delta\Delta G$=120.7±2.1
$-\Delta\Delta H_{S.S-R.S}$	=209.3±26.4	$-\Delta\Delta S$= 0.270±0.060	$-\Delta\Delta G$= 95.0±2.8

Vergleich der "Chirasil-Val"-Werte mit den SE 30-Werten:

Die Bezeichnung t - e bezieht sich auf die Differenz der threo- und erythro-Diastereomeren; t ist bei"Chirasil-Val" als Mittelwert der R.R- und S.S-Antipoden definiert, e ist identisch mit der R.S-Verbindung.

[A] Diperfluorpropionat:

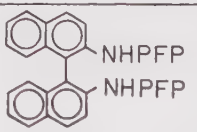
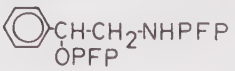
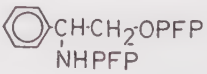
	[cal/Mol]	[cal/Grad·Mol]	(150°C)	[cal/Mol]
Chir.:	$-\Delta\Delta H_{t-e}$=277.7±19.3	$-\Delta\Delta S$=0.204±0.047		$-\Delta\Delta G$=191.4±2.3
SE 30:	$-\Delta\Delta H_{t-e}$=252.4± 9.2	$-\Delta\Delta S$=0.278±0.022		$-\Delta\Delta G$=134.6±0.7

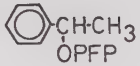
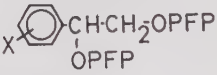
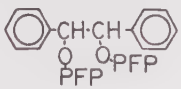
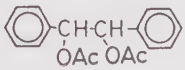
[B] Diacetat:

Chir.:	$-\Delta\Delta H_{t-e}$=254.5±21.8	$-\Delta\Delta S$=0.347±0.050		$-\Delta\Delta G$=107.9±1.8
SE 30:	$-\Delta\Delta H_{t-e}$= 63.6± 9.2	$-\Delta\Delta S$=0.069±0.021		$-\Delta\Delta G$= 34.3±0.7

1.3.3. Temperaturabhängigkeit der Trennfaktoren α

$$\ln \alpha = \left[\frac{\delta(\ln \alpha)}{\delta(1/T)} \right]_p \cdot \frac{1}{T} - \frac{-\Delta\Delta S}{R}$$

T_m [K]	$\left[\frac{\delta(\ln \alpha)}{\delta(1/T)}\right]_p$	$\frac{-\Delta\Delta S}{R}$	a) ±s(ln α)	b) ±s(ΔΔG)	
460.3	107.7±7.1	0.177±0.015	0.00057		
401.7	42.1±0.9	0.0593±0.0023	0.00035		
401.7	153.8±2.8	0.3086±0.0070	0.00115		

T_m [K]	$\left[\frac{\delta(\ln \alpha)}{\delta(1/T)}\right]_p$	$\frac{-\Delta\Delta S}{R}$	a) $\pm s(\ln \alpha)$	b) $\pm s(\Delta\Delta G)$		
398.2	65.6±2.3	0.1230±0.0059	0.00099			
378.2	keine Aufspaltung					
378.2	46.1±3.2	0.0884±0.0084	0.00095	0.71	X	
					X = H	
378.2	57.2±2.7	0.1123±0.0073	0.00085	0.63	p-F	
393.2	53.6±1.8	0.1029±0.0047	0.00098	0.73	p-Cl	
393.2	keine Aufspaltung				o-Br	
393.2	49.1±3.3	0.0916±0.0085	0.00070	0.52	[b] m-Br	
393.2	55.2±1.3	0.1059±0.0032	0.00069	0.51	[c] m-Br	
393.2	54.7±4.4	0.107 ±0.011	0.00092	0.68	[b] p-Br	
393.2	53.4±1.0	0.1019±0.0027	0.00054	0.40	[c] p-Br	
404.8	53.3±1.5	0.1019±0.0038	0.00056	0.42	p-J	
413.2	116.5±7.1	0.234 ±0.017	0.00170			
440.6	45.5±5.4	0.077 ±0.012	0.00094			

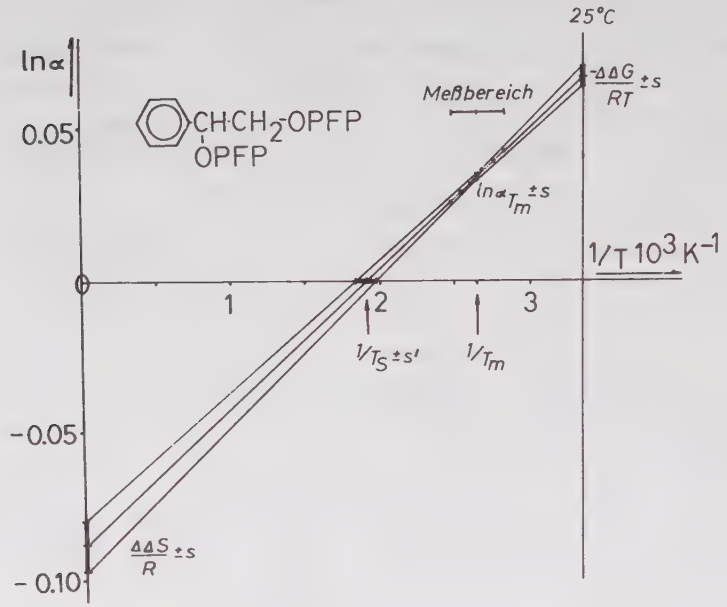
a) mittlerer Fehler der Einzelmessung = $(\sum [v_i(\ln \alpha)]^2 / n-2)^{1/2}$

b) mittlerer Fehler der Einzelmessung, bezogen auf die Freie Enthalpie bei 100°C:

$s(\Delta\Delta G_{373}) = 373.16 \cdot 1.9872 \cdot s(\ln \alpha)$ [cal/Mol]

1.4. Fehlerrechnung zu Tab. 6 (siehe S.90)

Die Fehler in T_s und in $-\Delta\Delta G_{298}$ werden folgendermaßen berechnet:



Ausgehend von T_m wird durch $s(\Delta\Delta S/R)$ (für $1/T \rightarrow 0$) eine Fehlerschere definiert. Aus den Schnittpunkten der oberen und unteren Schranke mit der Abszisse wird näherungsweise der Fehler in T_s definiert:

$$s(T_s) = 1/2 \cdot [\ (1/T_s + s')^{-1} - (1/T_s - s')^{-1}\ ] \quad [^{\circ}C]$$

Die Extrapolation nach tieferen Temperaturen wird mit der selben Fehlerschere vorgenommen[230]; bei 25°C wird folgender Fehler in $-\Delta\Delta G$ definiert:

$$|s(\Delta\Delta G_{298})| = |s(\ln \alpha_{T_m})| + [\ |s(\tfrac{\Delta\Delta S}{R})| - |s(\ln \alpha_{T_m})|\ ]$$

$$\cdot (T_m/298K - 1) \cdot R \cdot 298K \ [cal/Mol]$$

2. Weitere Fehlerbetrachtungen

2.1. Polarimetrie

Der Meßfehler der spezifischen optischen Rotation wurde am Beispiel des Wertes: $[\alpha]_D^{20} = -52.2^{\circ}$ (c = 0.77/Benzol) für R-Phenylglykol (siehe S.145) abgeschätzt. Die Küvette wurde auf $(20.0 \pm 0.2)^{\circ}C$ thermostatisiert. Da die Temperaturabhängigkeit von $[\alpha]_D$ nicht untersucht wurde, blieb der Temperaturfehler unberücksichtigt.

Abgelesener Drehwert:	$\alpha = 0.407^{\circ}$	$\Delta\alpha = 0.005^{\circ}$
Meßstrecke:	d = 1 dm	Δ d = 0.001 dm
Einwaage:	G = 0.077 g	Δ G = 0.0001 g
Volumen der Lösung:	V = 10 ml	Δ V = 0.1 ml +)

+) Erfolgt das Auffüllen des Meßkölbchens bei der Raumtemperatur, so ist gegebenenfalls ein höheres ΔV einzusetzen.

Mit $[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d}$ [°] spezifische optische Rotation

und $c = 100 \cdot G/V$ [g/100 ml] Konzentration

folgt: $[\alpha] = \frac{\alpha \cdot V}{G \cdot d}$ [°]

Nach der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung ergibt sich:

$$\Delta[\alpha] = \left[\left(\frac{\alpha}{G \cdot d}\right)^2 \cdot (\Delta V)^2 + \left(\frac{V}{G \cdot d}\right)^2 \cdot (\Delta\alpha)^2 + \left(\frac{\alpha \cdot V}{G^2 \cdot d}\right)^2 \cdot (\Delta G)^2 + \left(\frac{\alpha \cdot V}{G \cdot d^2}\right)^2 \cdot (\Delta d)^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$

$$\Delta[\alpha] = [\ 0.2794 + 0.4217 + 0.0047 + 0.0028\ ]^{\frac{1}{2}} \ [^{\circ}]$$

$\Delta[\alpha] = 0.84^{\circ}$ (absoluter Fehler)

$\frac{\Delta[\alpha]}{[\alpha]} = \frac{0.84^{\circ}}{52.2^{\circ}} = 1.6\%$ (relativer Fehler)

Die Hauptfehlerquelle ist hier der Meßfehler der optischen Rotation, der für sich betrachtet einen relativen Fehler von 1.2% verursacht. Ist der abgelesene Drehwert geringer, z.B. $\alpha = 0.1^{\circ}$, so beträgt dieser Meßfehler bereits 5%. Reine Flüssigkeiten lassen sich in der Regel mit einem kleineren relativen Fehler messen, aber die chemische Reinheit der Probe ist auch hier eine weitere, schwierig zu erfassende Fehlerquelle.

2.2. Bestimmung der Enantiomerenreinheit über Diastereomere

Gerade im Bereich hoher Enantiomerenreinheiten einer zu analysierenden Substanz A ist u.a. die mangelnde Enantiomerenreinheit des Hilfsreagens B eine gravierende Fehlerquelle. Das gilt insbesondere dann, wenn das gefundene Diastereomerenverhältnis (y) anstelle des tatsächlichen Enantiomerenverhältnisses (x) zur Bestimmung der Differenz

$$\Delta_{R,S}(\Delta G^{\ddagger}) = RT \cdot \ln x$$

herangezogen wird.

Definitionen:

$R_AS_B \triangleq a$		$S_AR_B \triangleq d$	Diastereomere
$S_AS_B \triangleq b$		$R_AR_B \triangleq c$	
Enantiomere			

Es wurde angenommen, daß die Enantiomerenpaare der Diastereomeren nicht unterschieden werden können. Außerdem wurde eine proportionale Verteilung der Enantiomeren des Substrats (bzw. des Hilfsreagens) auf die Diastereomeren vorausgesetzt.

Die folgende Rechnung wurde für ein Hilfsreagens B mit 98 %ee (z.B. 99% S und 1% R) durchgeführt, da sich in diesem Spezialfall numerische Vereinfachungen ergeben.

Diastereomerenverhältnis: $$y = \frac{a + d}{b + c} \qquad (1)$$

bekanntes Enant.verh. von B: $$99 = \frac{a + b}{c + d} \qquad (2)$$

gesuchtes Enant.verh. von A: $$x = \frac{a + c}{b + d} = \frac{a}{b} = \frac{c}{d} \qquad (3)$$

Normierung: $$a + b + c + d = 100 \qquad (4)$$

aus (2) und (3) folgt:

$$99(c + d) + c + d = 100$$

$$c + d = 1 \quad \text{bzw.} \quad c = 1 - d \qquad (5)$$

und: $$a + b = 99 \quad \text{bzw.} \quad a = 99 - b \qquad (6)$$

mit (5) und (6) in (3) folgt:

$$\frac{99 - b}{b} = \frac{1 - d}{d} \quad \text{bzw.} \quad b = 99d \qquad (7)$$

mit (5), (6) und (7) in (1) folgt:

$$y = \frac{99-99d+d}{99d+1+d} \quad \text{bzw.} \quad d = \frac{99 - y}{98 + 98y} \qquad (8)$$

mit (5) und (8) in (3) ergibt sich:

$$x = \frac{c}{d} = \frac{1}{d} - 1 = \frac{98 + 98y}{99 - y} - 1$$

$$\boxed{x = \frac{99y - 1}{99 - y} \quad \text{bzw.} \quad y = \frac{99x + 1}{99 + x}}$$

tatsächliche Enantiomerenreinheit von A: $\%ee = \frac{x - 1}{x + 1} \cdot 100$

scheinbare Enantiomerenreinheit von A: $\%ee' = \frac{y - 1}{y + 1} \cdot 100$

Tabelle:

lny	-4.60	0	0.68	2.21	3.91	4.50	4.59	4.595
y	0.01	1	1.97	9.09	49.8	90.1	98.0	99
x	0	1	2	10	10^2	10^3	10^4	∞
lnx	$-\infty$	0	0.69	2.30	4.61	6.91	9.21	∞
%ee'	- 98	0	32.67	80.13	96.06	97.80	79.98	98
%ee	-100	0	33.33	81.82	98.02	99.80	99.98	100

Für den Grenzfall einer enantiomerenreinen Probe A (%ee=100) zeigt das Diastereomerenverhältnis (y = 99) die Enantiomerenreinheit des Hilfsreagens B an (%ee = 98), die irrtümlich der Probe A zugeschrieben wird (%ee'= 98). Während ln x gegen ∞ strebt, geht lny gegen den Grenzwert ln 99 $\approx$ 4.595.

Bei 25°C errechnet sich für das Beispiel des S-Phenylethanols (vergl.S.154) mit y = 6.231 ($\hat{=}$ 72.34 %ee') ein scheinbares $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ = 1.08 kcal/Mol statt $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ = 1.12 kcal/Mol (Abweichung 4%) für x = 6.639 ($\hat{=}$ 73.82 %ee).

Enthielte die Probe aber nur 0.1% des Antipoden, so würde die Abweichung in $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ bereits 54% betragen.

3. Modell zur Stereospezifität von 2.3-Butandioldehydrogenasen.
(siehe S.37)

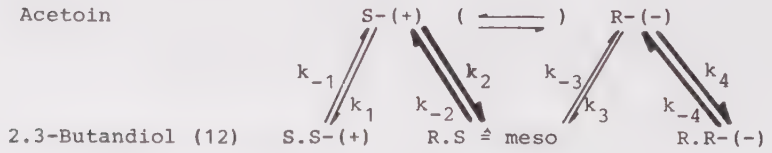
Hefe und Bakterien verfügen über verschiedene Biosynthesewege von 2.3-Butandiol (12) aus Pyruvat[66,125,463]. Die gemeinsame Zwischenstufe Acetoin wird in Hefe mithilfe von YADH reduziert, in Bakterien mithilfe von 2.3-Butandioldehydrogenasen. Während bei verschiedenen Mikroorganismen die gleichzeitige Anwesenheit von (+)-und (-)-Butandioldehydrogenase gezeigt wurde[463], konnte in B. polymyxa nur (-)-Butandioldehydrogenase nachgewiesen werden[463,464], die sich in 12 isoelektrische Spezies auftrennen ließ[465]. Die Decarboxylierung des α-Acetolactats verläuft mit hoher Stereoelektivität[466]; zur Erklärung der offensichtlichen Racemisierung[467] des intermediär gebildeten R-(-)-Acetoins wurden die verschiedensten Spekulationen angestellt[125,153,463,468]. Die Acetoinracemisierung kann aber nicht unmittelbar für das Auftreten von S.S-(12) verantwortlich gemacht werden, denn die 100% stereospezifische Reduktion von S-(+)-Acetoin mit (-)-2.3-Butandioldehydrogenase sollte R.S-(12) (meso) ergeben. Das Auftreten von S.S-(+)-(12) findet, falls B. polymyxa nicht eine (bis jetzt unentdeckte) (+)-Dehydrogenase enthält, nur eine Erklärung:

Die 2.3-Butandioldehydrogenasen sind nicht 100% stereospezifisch!

Die für eine angeblich quantitative Stereospezifität angeführten Beweise sind zweifelhaft, z.B. wurde die durchaus beobachtete Reaktionsrate der enzymatischen Oxidation von S.S-(+)-(12) als Meßfehler deklariert[463]. Da man die absolute Enantiomeren-

reinheit von (12) nicht kannte, waren quantitative Aussagen ohnehin nicht statthaft (nunmehr bestünde allerdings die Möglichkeit, die nach Schema II aus R.R- bzw. S.S-Weinsäure zugänglichen enantiomerenreinen 2.3-Butandiole einzusetzen).

Die publizierten Drehwerte (siehe S.36) lassen den Schluß zu, daß mit B. polymyxa nur wenig S.S-(12) durch "verbotene" Reduktion des in geringem Umfang vorhandenen S-(+)-Acetoins gebildet wird. Werden die reduzierenden Bedingungen (anaerob, Glucoseüberschuß) aber nicht eingehalten[153], so könnte durch Rückoxidation der Diole (12) zu R-oder S-Acetoin und deren erneute Reduktion eine Anreicherung von S.S-(+)-(12) dadurch stattfinden, daß es nur in untergeordnetem Ausmaß zurückoxidiert wird. Bei häufiger Wiederholung dieses Vorgangs könnte dann sogar (mithilfe einer (-)-Dehydrogenase!) bei entsprechender Wahl der Parameter die fast vollständige Überführung eines beliebig zusammengesetzten Gemisches der 3 Konfigurationsisomeren von (12) in S.S-(+)-(12) erfolgen, das sich quasi in einem "toten Ende" befindet. Ein einfaches Modell beruht auf folgendem Schema (die Acetoinracemisierung, die das Auftreten von S.S-(+)-(12) beschleunigt, wurde in den Rechnungen vernachlässigt):



Es gelte: k_2 , $k_{-2} \gg k_1$, k_{-1} und k_4 , $k_{-4} \gg k_3$, k_{-3}

Dabei ist k_{-1} bzw. k_{-3} eine Folge der nichtquantitativen Stereospezifität bei der Rückoxidation des entsprechenden Diols. Beim meso-Isomeren kann der bevorzugte Angriff an eines der beiden Asymmetriezentren (in Analogie zur asymmetrischen Hydroformylierung von cis-2-Buten[469]) mit dem Begriff "Regiospezifität" umschrieben werden. k_1 und k_3 entsprechen der ungünstigen Hydridübertragung auf die Re-Seite der Acetoin-Carbonylgruppe. Der bevorzugte Angriff auf die Si-Seite (entsprechend k_2 bzw. k_4) ist möglicherweise mit der Situation bei der YADH-Reduktion von Benzoylcarbinol vergleichbar (siehe S.168 ff.).

Kürzlich angestellte gaschromatographische Untersuchungen[464] zeigten ein Ansteigen von R.S-(12) gegenüber der Summe von R.R-(12) und S.S-(12) bis zu einem Maximum und anschliessende Abnahme auf einen konstanten Wert. Zur Klärung der Frage, ob dabei tatsächlich eine Unwandlung von R.R-(12) in S.S-(12) erfolgt (wie es im folgenden Modell simuliert wird), wäre die direkte analytische Enantiomerentrennung des 2.3-Butandiols von Interesse.

Die numerische Behandlung des Modells wurde durch eine Zerlegung in Einzelschritte erleichtert, die mit einem Taschenrechner programmiert wurden. In Abhängigkeit der verschiedenen Parameter wurden unterschiedliche Diagramme erhalten. Nach genügend vielen Schritten stellte sich ein Fließgleichgewicht ein. Die Konzentrationen der 3 Konfigurationsisomeren von (12) ergaben sich dann aus den Quotienten der zum Auf- und Abbau führenden Flüsse.

Im folgenden Beispiel wurden die Koeffizienten so gewählt,

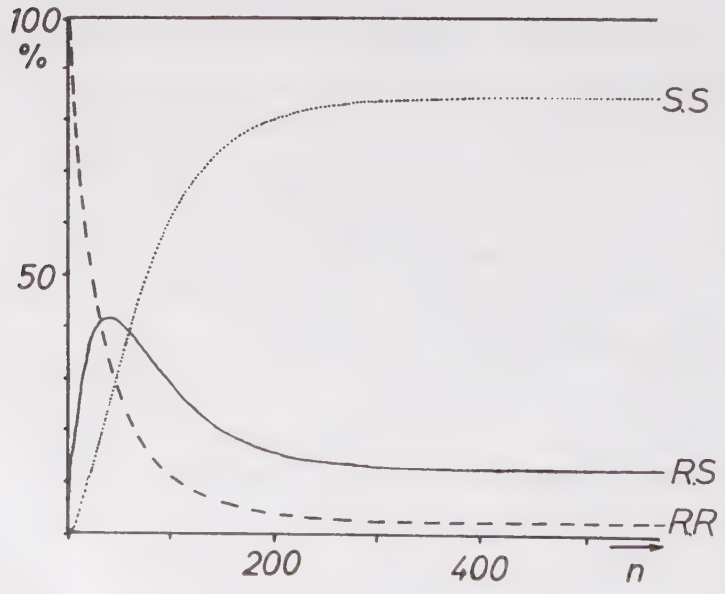
daß eine weitgehende Umwandlung von R.R-(12) über R.S-(12) in S.S-(12) erfolgt:

$k_2 = k_{-2} = k_4 = k_{-4} = 1$

$k_1 = 0.02$; $k_{-1} = 0.003$; $k_3 = 0.03$; $k_{-3} = 0.006$

In jedem Einzelschritt wird der Teil einer vorhandenen Substanzmenge umgewandelt, der durch den k-Wert angegeben ist; bei einer "erlaubten" Reaktion also die gesamte Menge, bei einer "verbotenen" Reaktion nur ein kleiner Bruchteil. Nach einem Gesamtschritt (n = 1) sind alle möglichen Einzelschritte gerade 1 Mal durchgeführt worden, und die Substanz liegt wieder in der reduzierten Form vor:

n	%R.R-(12)	%R.S-(12)	%S.S-(12)
1	97.02	2.92	0.06
40	34.41	41.59	24.00
400	2.60	12.78	84.62



Während bei einem Gesamtschritt die Hauptmenge auf den erlaubten Wegen hin und her pendelt, sind es gerade die verbotenen Reaktionswege (als Folge der nichtquantitativen Stereospezifität), die bei einer häufigen Wiederholung der Schritte eine grundlegende Umverteilung der Isomeren bewirken.

4. S P E K T R E N

4.1. Abschätzung der ^{13}C-NMR-Signale von (53) und (54) mithilfe von empirischen Inkrementen. (siehe S.194)

4.1.1. α-Ethoxy-p-bromstyroloxid (53)

Aus den entsprechenden Signalen des p-Bromstyroloxids werden die Oxiransignale 5 und 7 durch Addition von empirischen Inkrementen[401] erzeugt (Einheiten in [ppm]):

Berechnung von 5		Berechnung von 7	
aus C - 1 :	+51.7	aus C - 2 :	+51.0
+ 1 α - O :	+49.0	+ 1 β - O :	+10.1
+ 1 β - C :	+ 9.4	+ 1 γ - C :	- 2.5
+ 1 γ - C :	- 2.5	+ 1 δ - C :	+ 0.3
+ S_5 :	-33.6	+ S_7 :	- 7.5
- S_{C-1} :	+16.9	- S_{C-2} :	+ 2.5
(vgl. + 96.1)	+90.9	(vgl. + 57.7)	+53.9

Die Inkremente S sind sterische Korrekturen. Der S-Wert des tertiären Nachbarn für ein quartäres C ist unsicher; außerdem sind die S-Werte bei den ohnehin stark gespannten Oxiranen offenbar zu hoch angesetzt (eine Berücksichtigung dieses Umstands würde die gefundene Abweichung des berechneten vom gemessenen Spektrum kompensieren):

$S_{5(quart.)} = 3 \cdot (-8.4)_{sec.} + 1 \cdot (-8.4\ ?)_{tert.} = -33.6$

$S_{C-1(tert.)} = 2 \cdot (-3.7)_{sec.} + 1 \cdot (-9.5)_{tert.} = -16.9$

$S_{7(sec.)} = 1 \cdot (\sim 0)_{sec.} + 1 \cdot (-7.5)_{quart.} = -7.5$

$S_{C-2(sec.)} = 1 \cdot (\sim 0)_{sec.} + 1 \cdot (-2.5)_{tert.} = -2.5$

Die Ethoxy-Signale 6 und 8 werden aus dem Grundwert[401] erzeugt:

Berechnung von 6		Berechnung von 8	
Grundwert	: - 2.3	Grundwert	: - 2.3
+ 1 α - O	: +49.0	+ 1 β - O	: +10.1
+ 1 γ - O	: + 7(?)	+ 1 β - C	: + 9.4
+ 1 α - C	: + 9.1	+ 1 γ - C	: - 2.5
+ 1 β - C	: + 9.4	+ 1 δ - C	: + 0.3
+ 1 γ - C	: - 2.5	+ 1 δ - Ar	: + 0.3
+ 1 γ - Ar	: - 2.6		
(vgl. + 66.9)	+67.1	(vgl. + 15.2)	+15.3

Für die Inkremente der O-Atome wurden die Inkremente von Ethern herangezogen. γ-Ar und δ-Ar wurden dem Spektrum des 1-Phenyloktans entnommen.

4.1.2. 2.5-Diethoxy-2.5-di-p-bromphenyl-1.4-dioxan (54)

Aus den entsprechenden Signalen des 1.4-Dioxans werden zunächst die Dioxansignale 5 und 7 von 2.5-Diethoxy-1.4-dioxan (D) durch Addition der empirischen Inkremente[401] von Ethern berechnet. Die Inkremente α-Ar und β-Ar wurden aus den Spektren von $H\text{-}C(CH_3)_3$ und $C_6H_5\text{-}C(CH_3)_3$[401] entnommen. Die erhaltenen (relativ ungenauen) Werte weichen so signifikant vom gefundenen Spektrum ab, daß die Struktur (54) ausgeschlossen werden kann.

Berechnung von 5		Berechnung von 7	
aus Dioxan	+67.6	aus Dioxan	+67.6
+ 1 α - O	+49.0	+ 1 β - O	+10.1
+ 1 β - C	+ 9.4	+ 1 γ - O	+ 7(?)
+ 1 γ - C	- 2.5	+ 1 γ - C	- 2.5
+ S_5'	-11.1	+ 2 δ - C	+ 0.6
		+ S_7'	- 2.5
(D)	+112.4	(D)	+80.3
+ α - Ar	+ 9.5	+ β - Ar	+ 7.3
		- S_7'	+ 2.5
		+ S_7	- 7.5
(vgl. +96.1)	+121.9	(vgl. +57.7)	+82.6

Die sterischen Korrekturen S sind auch hier unsicher, da entsprechende Werte von tetrasubstituierten Dioxanderivaten nicht verfügbar waren:

$S_5'(\text{tert.}) = 3 \cdot (-3.7)_{\text{sec.}} = -11.1$

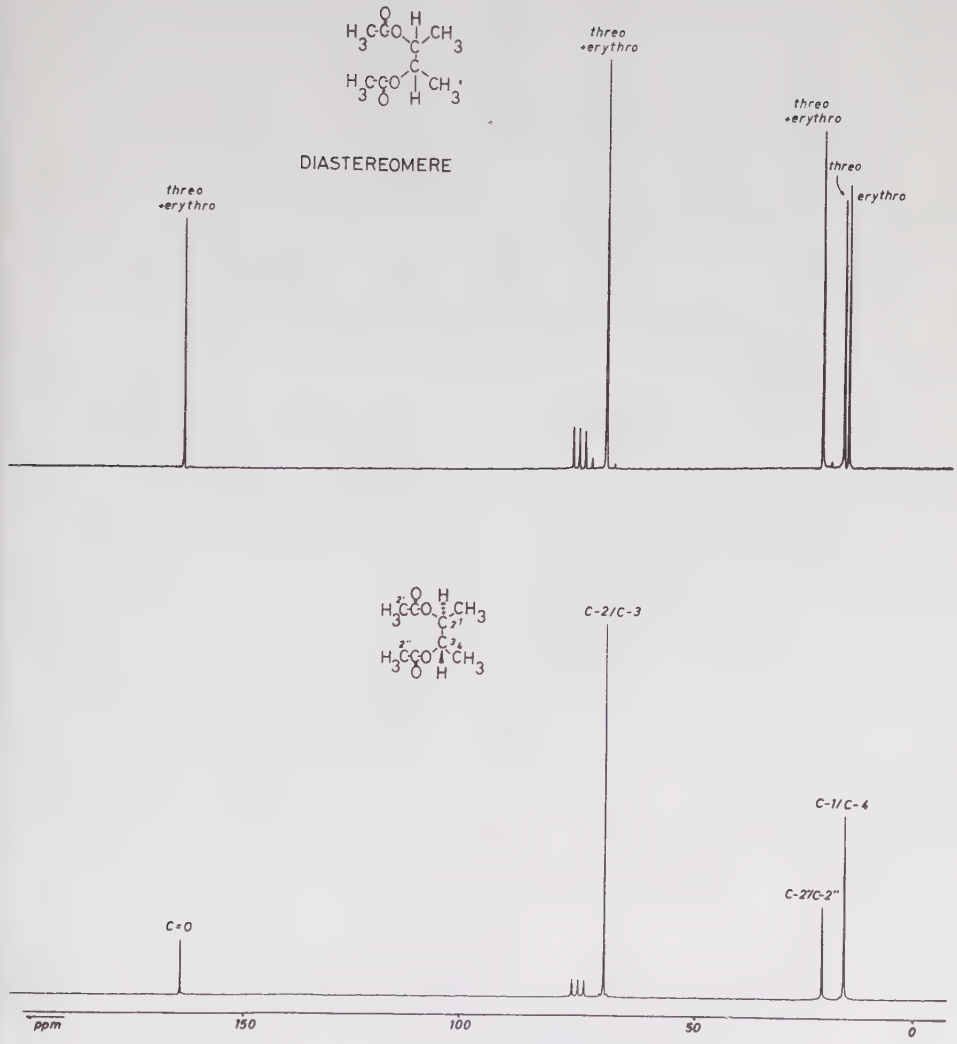
$S_7'(\text{sec.}) = 1 \cdot (\sim 0)_{\text{sec.}} + 1 \cdot (-2.5)_{\text{tert.}} = -2.5$

$S_{7(\text{sec.})} = 1 \cdot (\sim 0)_{\text{sec.}} + 1 \cdot (-7.5)_{\text{quart.}} = -7.5$

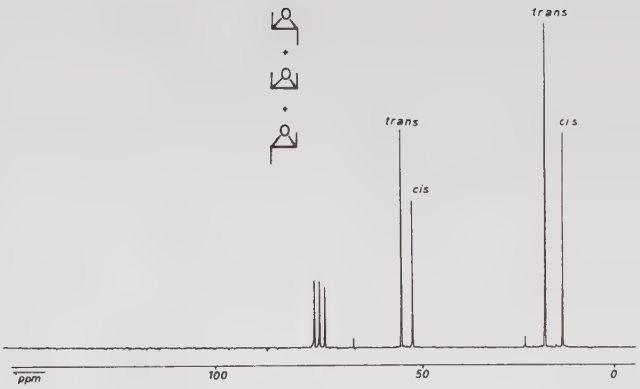
Die Ethoxy-Signale 6 und 8 werden auch hier aus dem Grundwert erzeugt; das Ergebnis ist nach dieser einfachen Methode dasselbe, wie in (53).

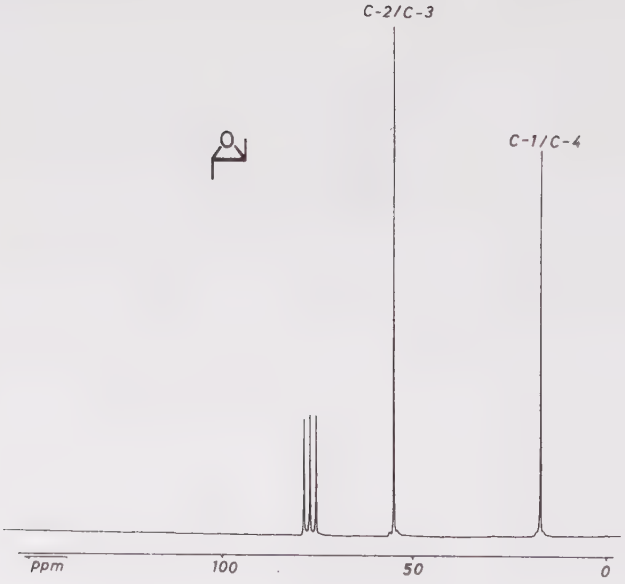
4.2. Sonstige Spektren

Die wesentlichen spektralen Daten sind im Exp. Teil erwähnt; von nahezu allen Verbindungen sind MS, IR, ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren aufgenommen worden.
Die Massenspektren konnten bis auf wenige Ausnahmen zugeordnet werden (siehe S.25 und S.190).
Im Folgenden sollen im Wesentlichen nur die ^{13}C-NMR-Spektren gezeigt werden. Die Unterscheidung von Diastereomeren war bei der Synthese der 2.3-Butandiolderivate und des 2.3-Epoxybutans hilfreich. Die übrigen Spektren haben exemplarischen Charakter bzw. dokumentieren die Idendität der beschriebenen Substanzen.

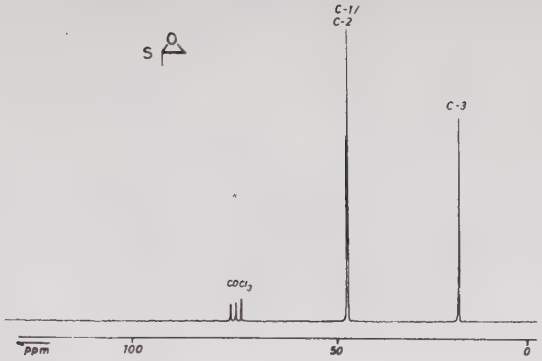


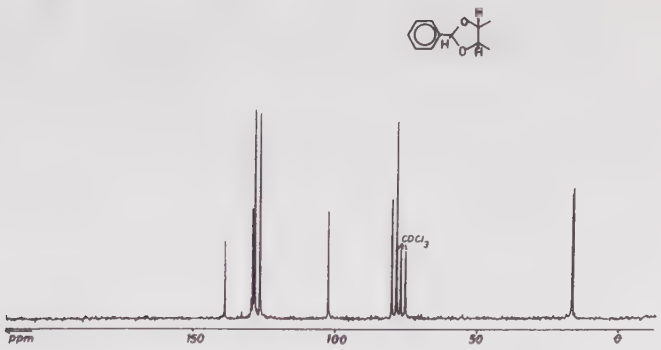
Unterscheidung von Diastereomeren durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie

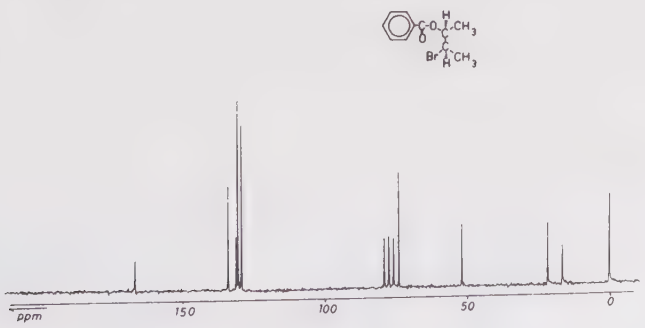




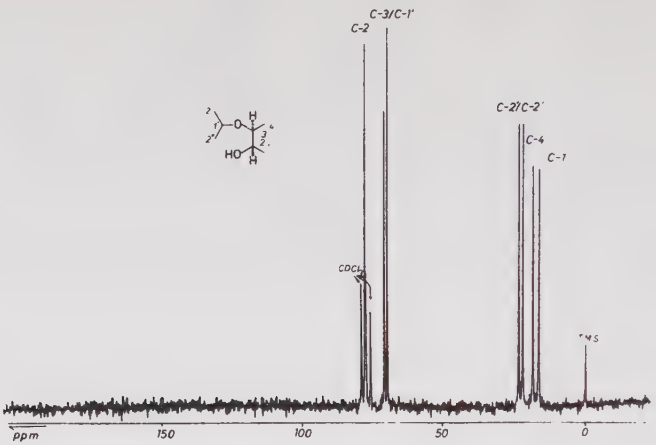
Unterscheidung von Diastereomeren durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie

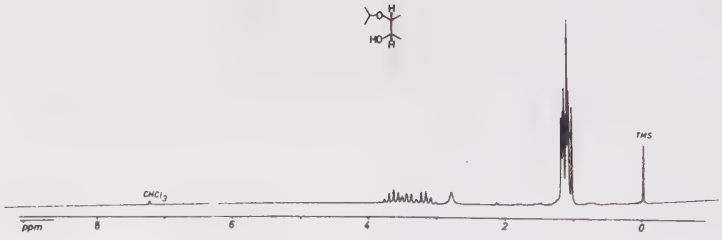

C-1/
C-2
C-3
S
CDCl3
ppm
100
50
0

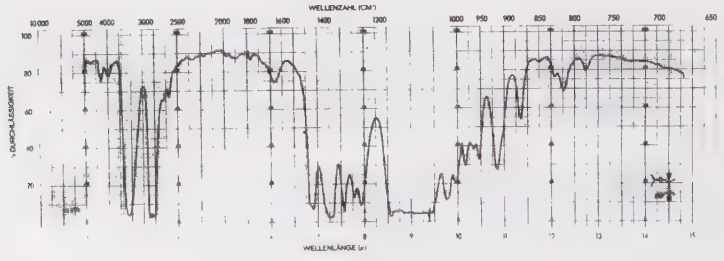

CDCl3
ppm
150
100
50
0

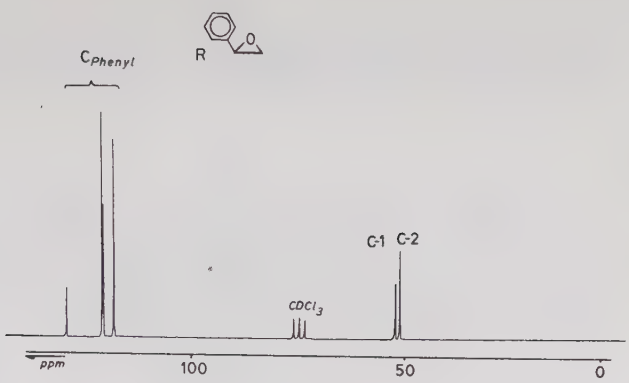

ppm
150
100
50
0

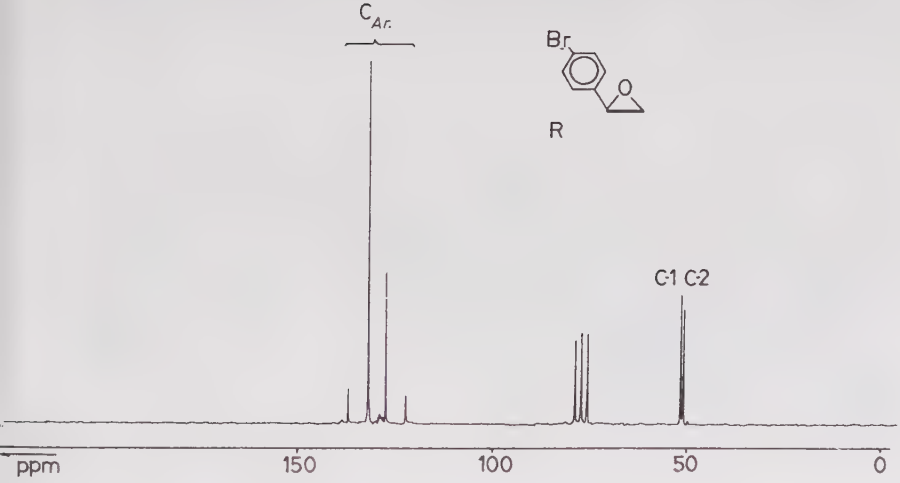
2S.3S-(+)-3-Isopropyloxy-2-butanol (siehe S.25)

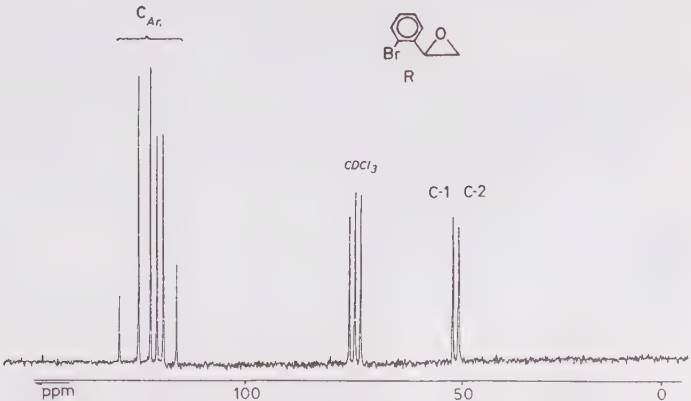




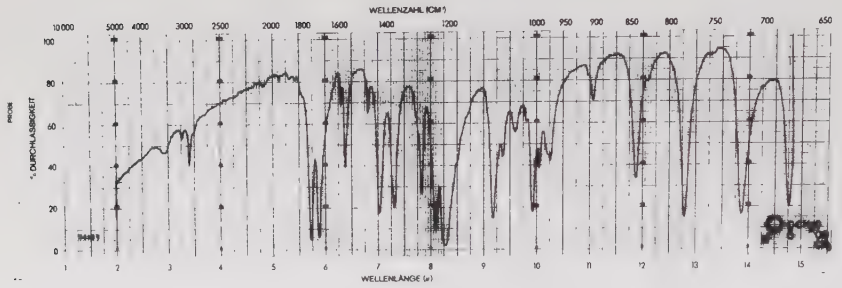


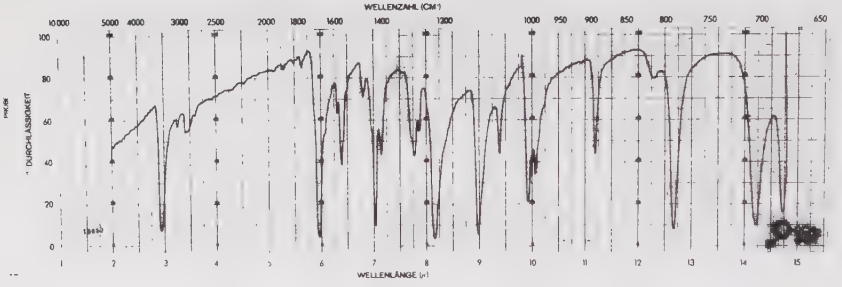

C Phenyl
R
O
C-1 C-2
CDCl3
ppm
100
50
0

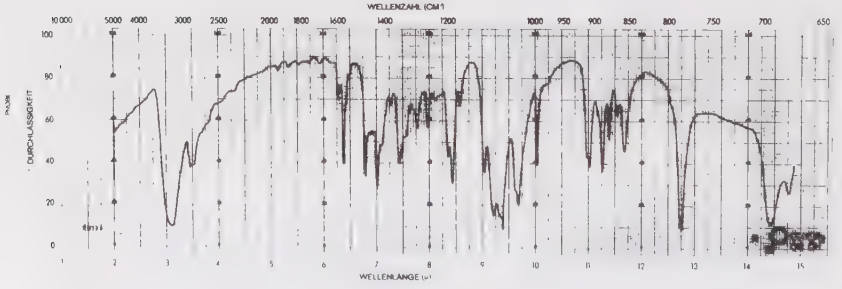

C Ar.
Br
O
R
C-1 C-2
ppm
150
100
50
0


C Ar.
Br
O
R
CDCl3
C-1 C-2
ppm
100
50
0

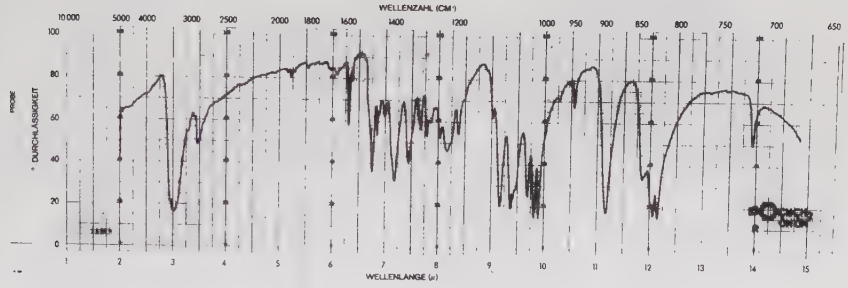
IR-Spektren (KBr): Synthese von R-m-Bromphenylglykol

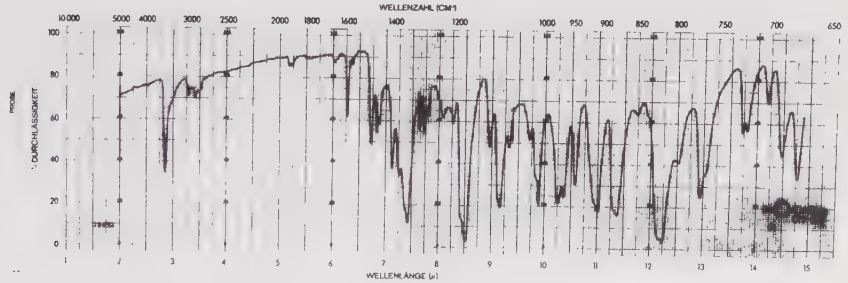


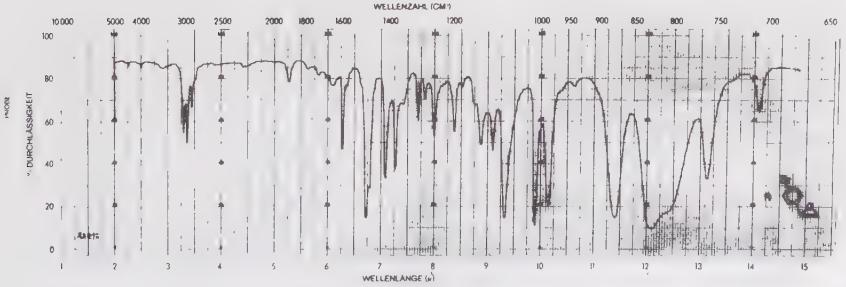




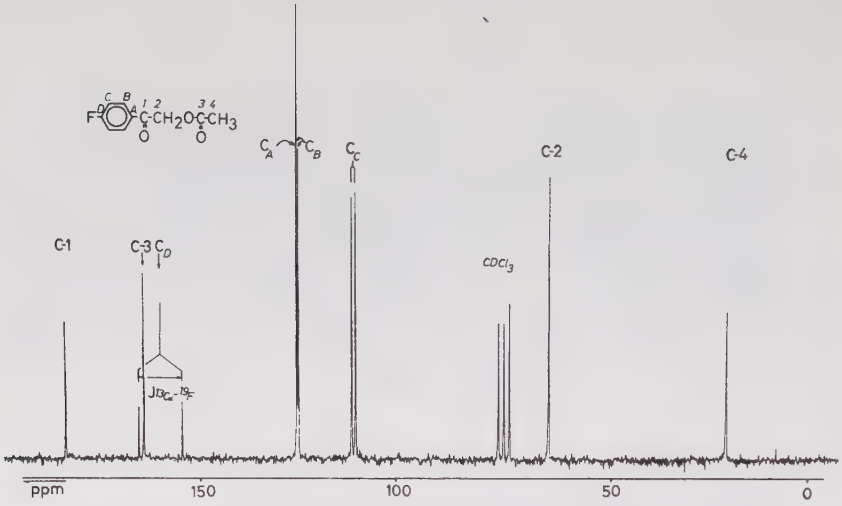
IR-Spektren (KBr): Synthese von R-p-Bromstyroloxid

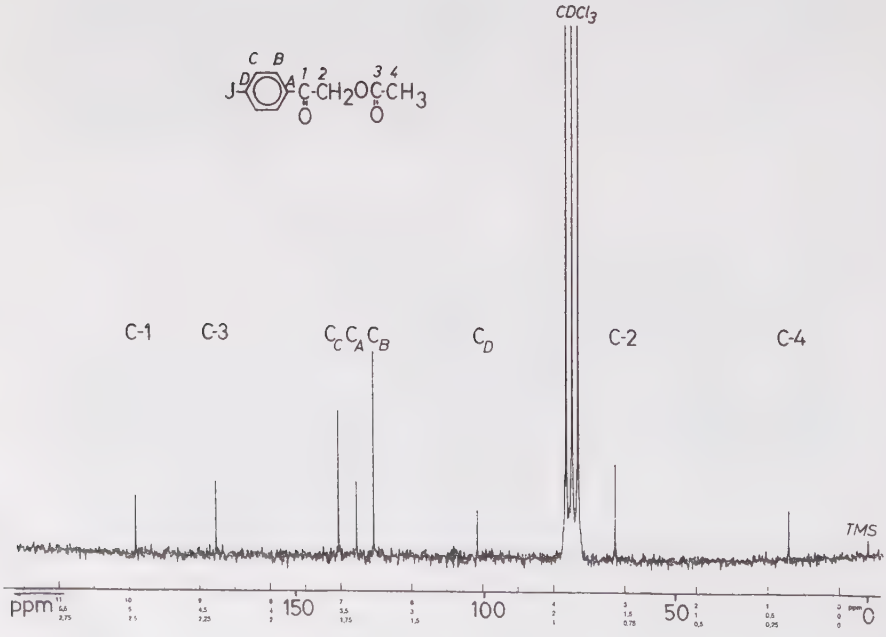


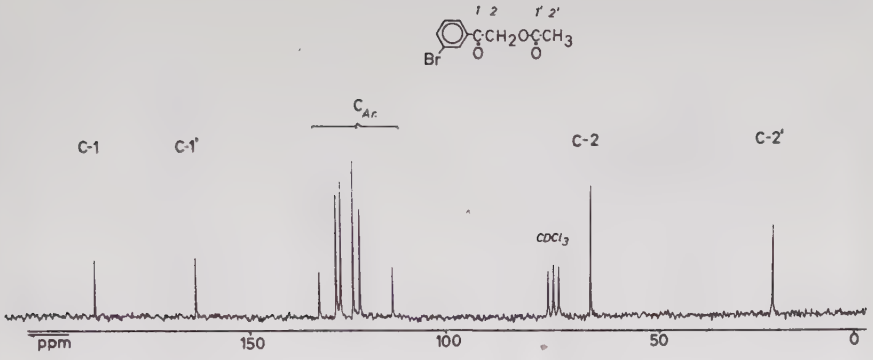


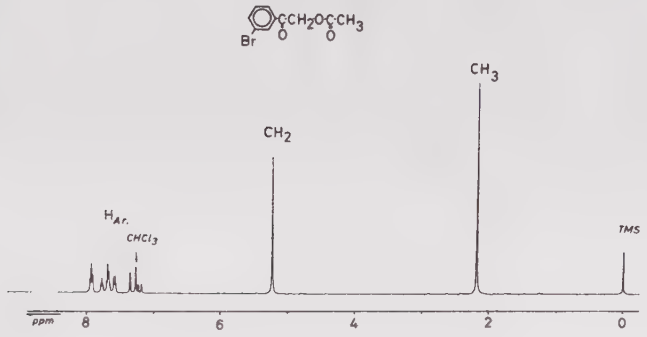


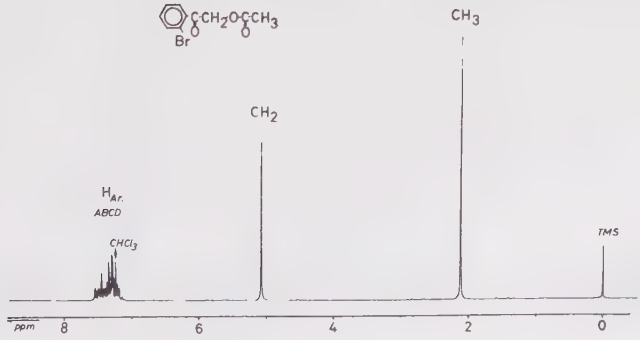
substituierte Phenacylacetate



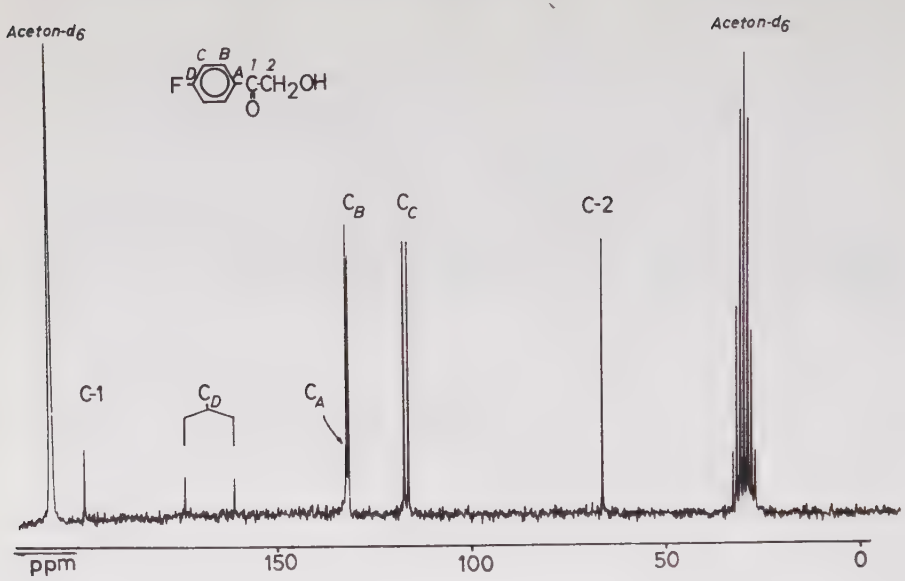


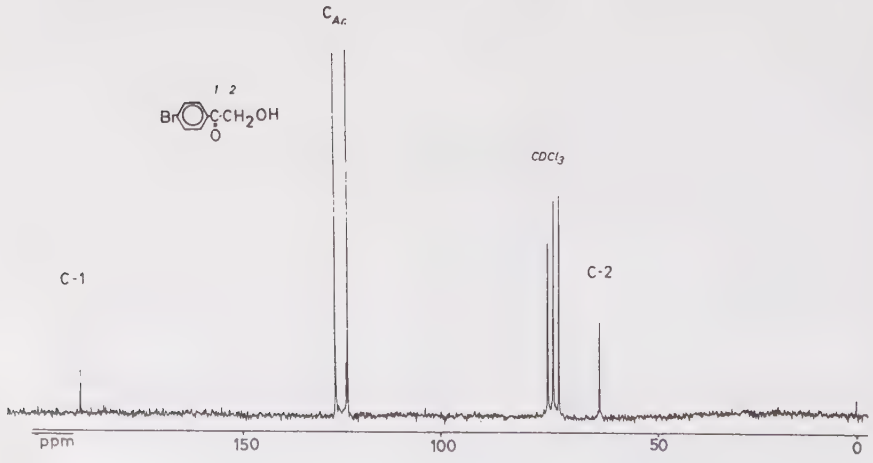

1 2
1' 2'
Br
C-1
C-1'
C_Ar.
C-2
C-2'
CDCl3
ppm
150
100
50
0

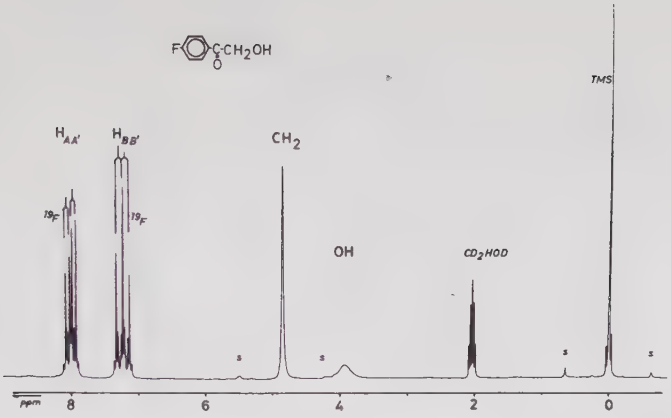

Br
CH3
CH2
H_Ar.
CHCl3
TMS
ppm
8
6
4
2
0

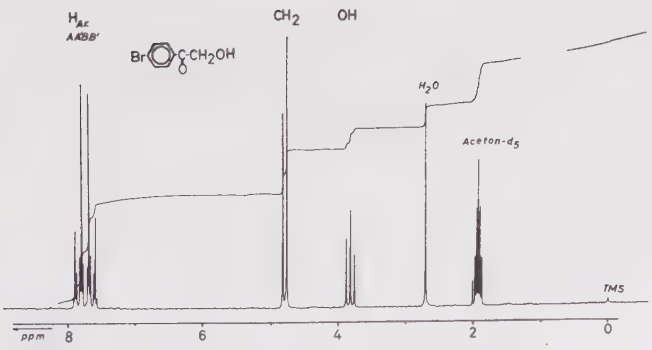

Br
CH3
CH2
H_Ar.
ABCD
CHCl3
TMS
ppm
8
6
4
2
0

α-Hydroxyacetophenone ≙ Aroylcarbinole

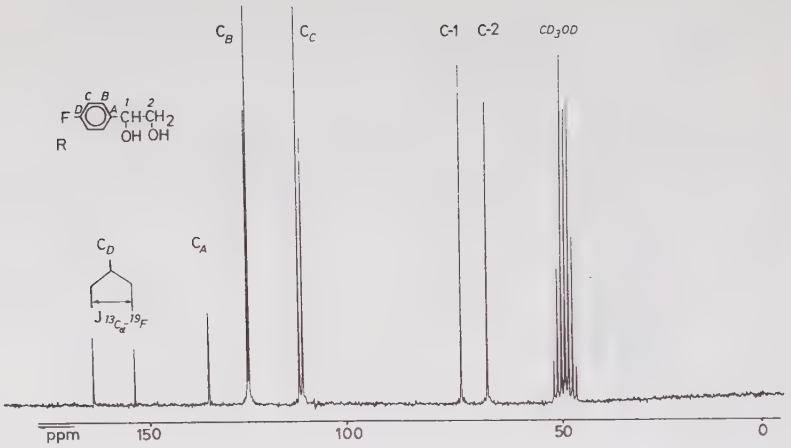


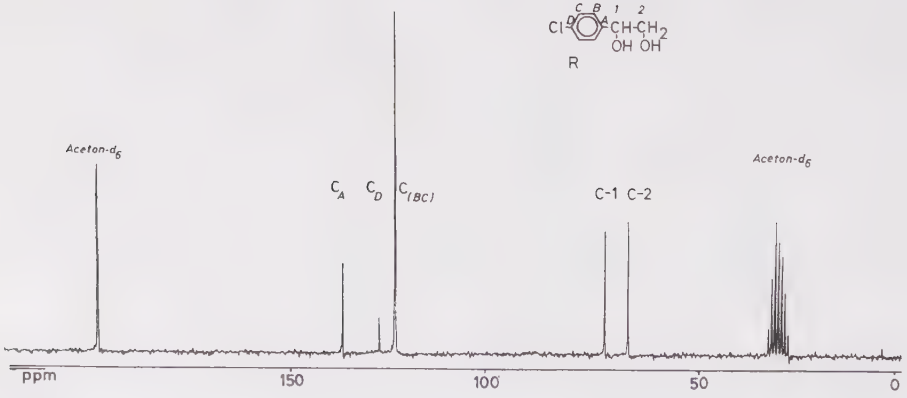


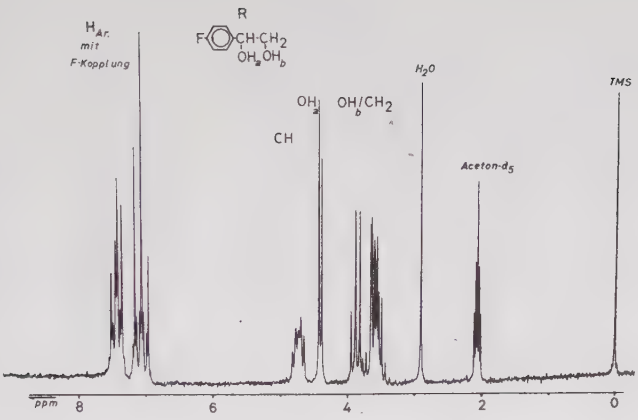

F
C-CH2OH
O
TMS
HAA'
HBB'
CH2
19F
19F
OH
CD2HOD
s
s
s
s
ppm
8
6
4
2
0

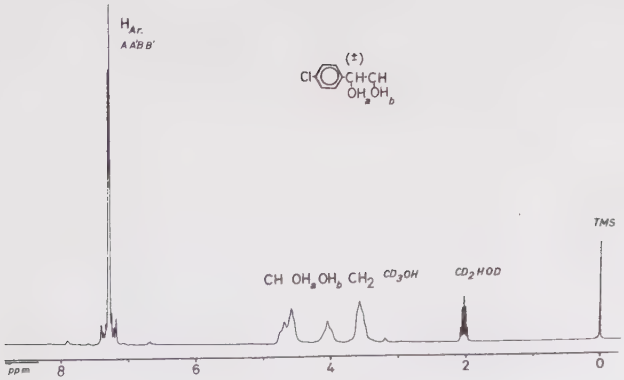

HAA'
AA'BB'
CH2
OH
Br
C-CH2OH
O
H2O
Aceton-d5
TMS
ppm
8
6
4
2
0

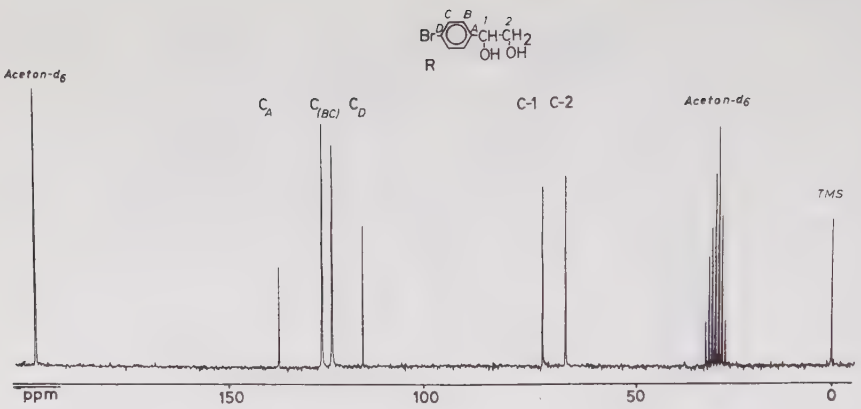
halogensubstituierte Arylglykole aus Sacch. cerevisiae

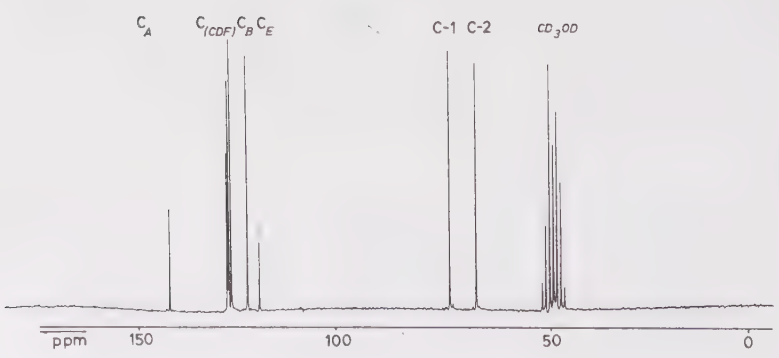


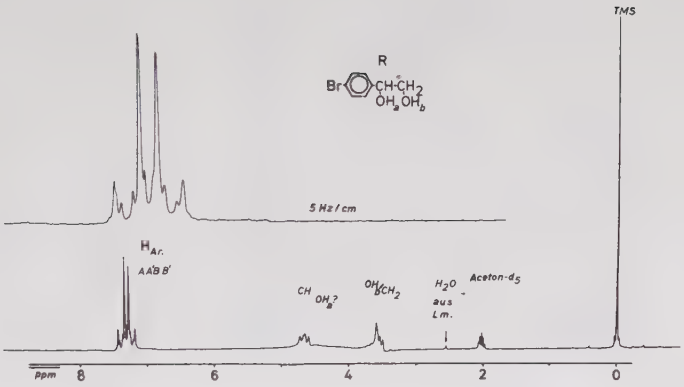


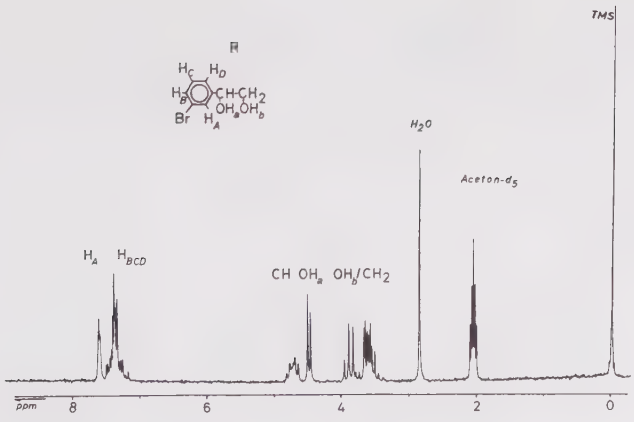

H Ar. mit F-Kopplung
R
F
CH·CH2
OHa OHb
OHa
CH
OHb/CH2
H2O
Aceton-d5
TMS
ppm
8
6
4
2
0

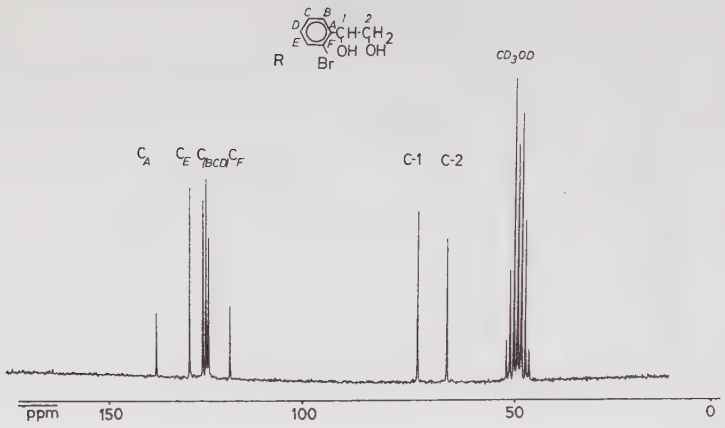

H Ar. AA'B'B'
(±)
Cl
CH·CH
OHa OHb
TMS
CH OHa OHb CH2
CD3OH
CD2HOD
ppm
8
6
4
2
0

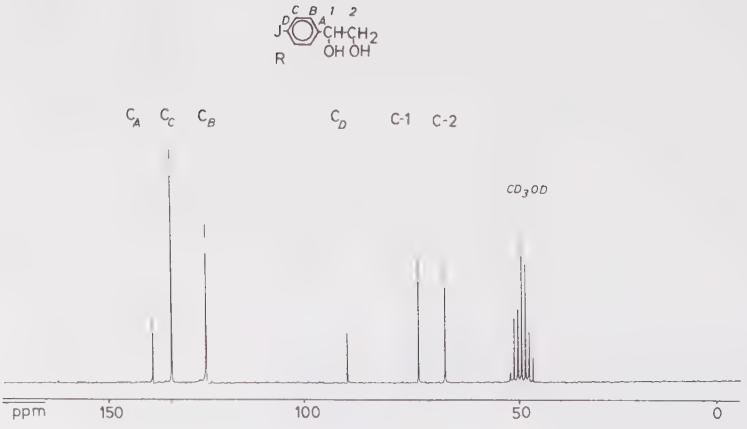

Aceton-d6
C_A
C_(BC) C_D
C-1 C-2
Aceton-d6
TMS
ppm
150
100
50
0

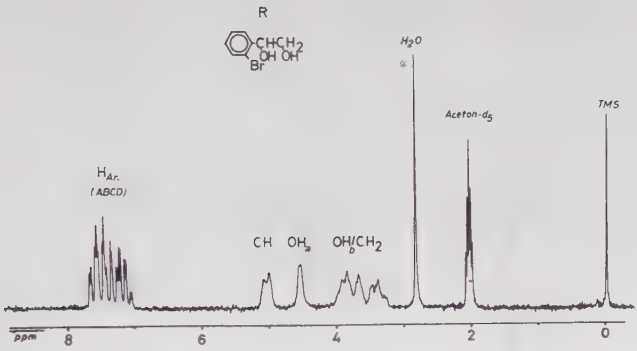

C_A
C_(CDF) C_B C_E
C-1 C-2
CD3OD
ppm
150
100
50
0

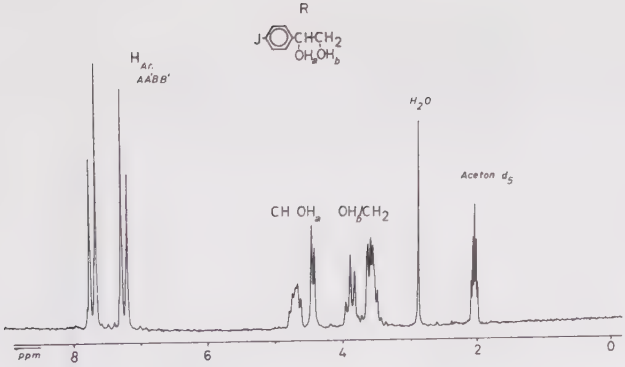

R
Br
CH-CH2
OHa OHb
TMS
5 Hz / cm
HAr.
AA'B'
CH OHa?
OHb/CH2
H2O aus Lm.
Aceton-d5
ppm
8
6
4
2
0


R
HC HD
HB
Br HA
CH-CH2
OHa OHb
TMS
H2O
Aceton-d5
HA HBCD
CH OHa OHb/CH2
ppm
8
6
4
2
0

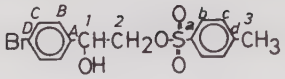

R
Br
OH OH
CD_3OD
C_A
C_E
C_{BCD}
C_F
C-1
C-2
ppm
150
100
50
0

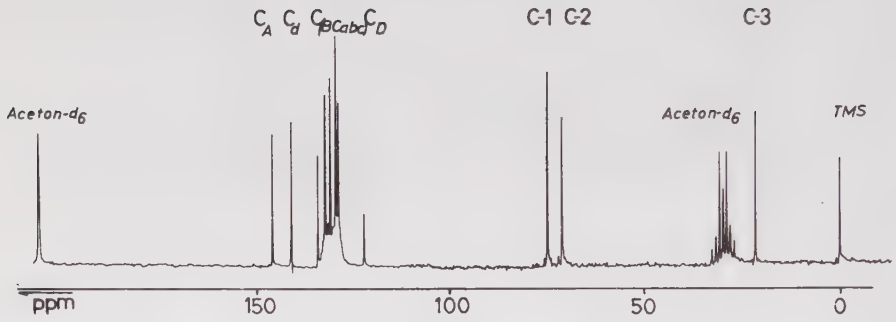

R
J
OH OH
C_A
C_C
C_B
C_D
C-1
C-2
CD_3OD
ppm
150
100
50
0

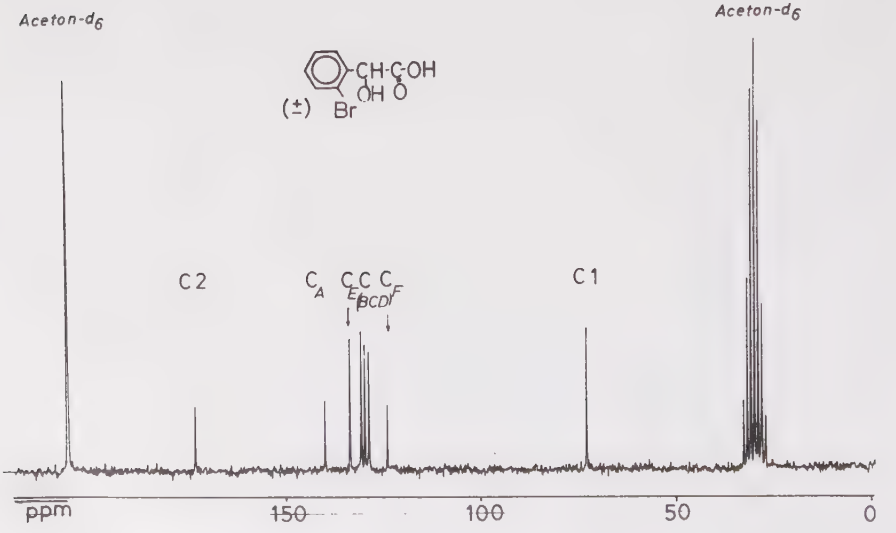

R
Br
H_2O
Aceton-d_5
TMS
$H_{Ar.}$
(ABCD)
CH OH_a OH_b/CH_2
ppm
8
6
4
2
0

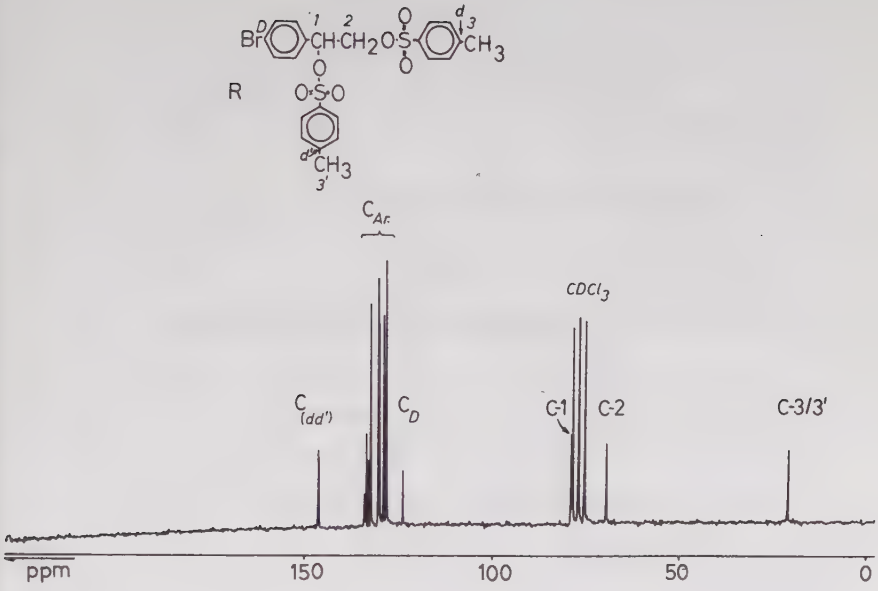

R
J
$H_{Ar.}$
AA'BB'
H_2O
Aceton d_5
CH OH_a OH_b/CH_2
ppm
8
6
4
2
0

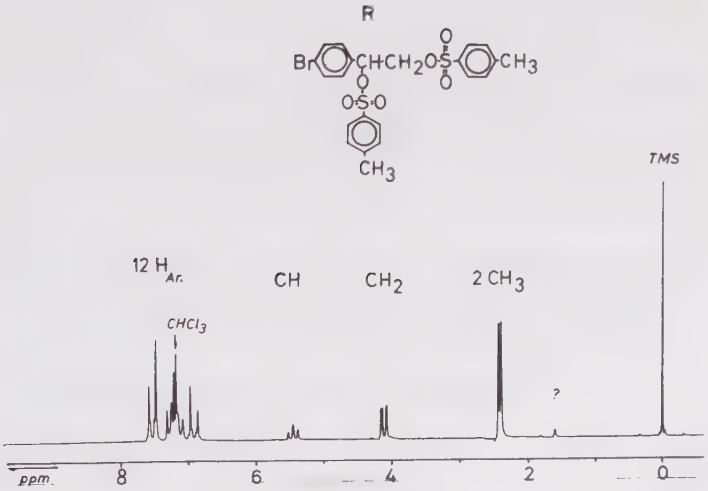
Verschiedenes








Br
D
1
2
CH·CH2O·S
d
3
CH3
R
O·S·O
d'
CH3
3'
CAr.
CDCl3
C(dd')
CD
C-1
C-2
C-3/3'
ppm
150
100
50
0


R
Br
CH·CH2O·S
CH3
O·S·O
CH3
TMS
12 HAr.
CH
CH2
2 CH3
CHCl3
?
ppm
8
6
4
2
0

L I T E R A T U R

1) W.H.Wollaston,Phil.Trans.Roy.Soc. 1808,96.

2) J.H.Van't Hoff,Arch.neer.9,445(1874);Bull.Soc.Chim.Fr. 23,295(1875).

3) J.A. LeBel,Bull.Soc.Chim.Fr. 22,337(1874).

4) F.G.Riddell und M.J.T.Robinson,Tetrahedron 30,2001(1974).

5) H.Kolbe,J.Prakt.Chem. 15,473(1877).

6) E.L.Eliel,Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie: Weinheim (1966).

7) Je.I.Klabunovski, Asymmetrische Synthese, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin(1963).

8) G.Popiák in P.D.Boyer(Editor),The Enzymes,3rd Ed. Vol.II,116, Academic Press: New York(1970).

9) J.W.Cornforth (Nobel-Vortrag),Science 193,121(1976).

10) D.E.Metzler, Biochemistry, Academic Press: New York(1977).

11) R.C.Hayward, Nachr.Chem.Tech. 25,15(1977).

12) E.J.Ariens und A.M.Simonis,Ergebn.exp.Med. 29,57(1978).

13) S.W.Johnson und S.S.Zilva,Biochem.J. 31,1366(1937).

14) C.Jarowski und W.H.Hartung,J.Org.Chem. 8,564(1943).

15) G.F.Gauze, Biodynamica 3,217(1941);C.A.35,6987(1941).

16) F.Mikeš,G.Boshart und E.Gil-Av,J.Chromatogr.122,205(1976).

17) V.Schurig, persönliche Mitteilung.

18) J.D.Morrison,W.F.Masler und S.Hathaway in P.N.Rylander und H.Greenfield(Ed.),5th Conf. on Catalysis in Org. Synth.,Boston(1975); Academic Press: New York(1976).

19) J.D.Morrison,W.F.Masler und M.K.Neuberg,Adv.Catal. 25, 81(1976).

20) D.Valentine,Jr. und J.W.Scott,Synthesis 1978,329.

21) H.B.Kagan und J.C.Fiaud,Top.Stereochem. 10,175(1978).

22) V.Schurig,Angew.Chem. 89,113(1977).

23) E.Blasius,K.-P.Janzen und G.Klautke,Z.Anal.Chem. 277, 374(1975).

24) Proceedings Int.Symposium on Olfaction and Taste, J.Le Magneu und P.McLeod(Ed.), 6,London (1977).

25) R.Rossi,Synthesis 1978,413.

26) O.L.Chapman,J.A.Klun,K.C.Mattes,R.S.Sheridan und S.Maini,Science 201,926(1978).

27) Y.Lensky und M.S.Blum,Life Sciences 14,2045(1974).

28) J.P.Vité und J.A.A.Renwick,Z.Ang.Ent. 82,112(1976).

29) H.Frank,G.J.Nicholson und E.Bayer,Angew.Chem. 90, 396(1978).

30) G.Dotsevi Y.Sogah,D.J.Cram,J.Am.Chem.Soc. 98,3038(1976).

31) V.A.Davankov,S.V.Rogozhin,A.V.Semechkin und T.P. Sachkova,J.Chromatogr. 82,359(1973), zit.Lit..

32) A.-D.Schwanghart,W.Backmann und G.Blaschke,Chem.Ber. 110,778(1978).

33) G-Manecke und W.Lamer,Angew.Makromol.Chem. 24,51(1972).

34) G.Wulff und W.Vesper,J.Chromatogr. 167,171(1978).

35) P.D.Boyer(Ed.),The Enzymes,Academic Press: New York (1970).

36) J.Holbrook,A.Lilias,S.J.Steindel und M.G.Rossmann in P.D.Boyer(Ed.),The Enzymes,3rd Ed. Vol XI,191,Academic Press: New York (1975).

37) G.R.Sullivan,Top.Stereochem. 10,287(1978).

38) B.Feibush,M.F.Richardson,R.E.Sievers und C.S.Springer,

Jr.,J.Am.Chem.Soc. 94,6717(1972).

39) V.Schurig,J.Coord.Chem. 6,63(1976).

40) C.S.Chamberlain und R.S.Drago,Inorg.Chim.Acta 32, 75(1979).

41) S.Akabori,S.Sakurai,Y.Izumi,Y.Fuji,Nature 178,323 (1956).

42) Y.Izumi,Angew.Chem. 83,956(1971).

43) I.Goldberg,J.Am.Chem.Soc. 99,6049(1977).

44) S.Weinstein,B.Feibush und E.Gil-Av,J.Chromatogr. 126,97(1976).

45) S.H.Wilen,A.Collet und J.Jacques,Tetrahedron 33, 2725(1977).

46) E.Gil-Av, persönliche Mitteilung.

47) C.H.Lochmüller,J.M.Harris und R.W.Souter,J.Chromatogr. 71,405(1972).

48) V.Schurig,R.C.Chang,A.Zlatkis und B.Feibush, J.Chromatogr. 99,147(1974), zit.Lit..

49) W.Parr,C.Yang,E.Bayer und E.Gil-Av,J.Chromatogr.Sci. 8,591(1970).

50) U.Beitler und B.Feibush,J.Chromatogr. 123,149(1976).

51) R.J.Laub,J.H.Purnell,P.S.Williams,M.W.P.Harbison und D.E.Martire,J.Chromatogr. 155,233(1978).

52) Kommerziell erhältlich bei Applied-Science-Labs..

53) E. Bayer, persönliche Mitteilung.

54) H.Morawetz,Macromolecules in Solution, Wiley: New York(1975).

55) A.Horeau,Tetrahedron Lett. 1969,3121.

56) J.A.Dale und H.S.Mosher,J.Org.Chem. 35,4002(1970).

57) C.Dupin und J.-F.Dupin,Bull.Soc.Chim.France 1970,249.

58) D.D.Ridley und M.Stralow,Chem.Commun. 1975,400.

59) L.D.Hayward und R.N.Totty,Can.J.Chem. 49,624(1971).

60) K.A.Thaker und N.S.Dave,J.Sci.Ind.Res.,Sect.B, 20, 329(1961).

61) G.Blaschke,H.-P.Kraft und A.-D.Schwanghart,Chem.Ber. 111,2732(1978).

62) M.Delépine,F.Larèze,Bull.Soc.Chim.France 1955,104.

63) K.Vogler und M.Kofler,Helv.Chim.Acta 39,1387(1956).

64) K.J.Byrne et al.,J.Insect Physiol. 20,1895(1974).

65) J.H.Borden et al.,Science 192,894(1976).

66) H.G.Schlegel,Allgemeine Mikrobiologie,4.Aufl., Thieme: Stuttgart (1976).

67) V.Plouvier,Phytochemistry 5,955(1966).

68) K.Harada und J.Ohhashi,Bull.Chem.Soc.Jap.39,2311(1966).

69) J.Ohhashi und K.Harada,Bull.Chem.Soc.Jap.40,2977(1967).

70) G.Gottarelli und B.Samori,J.C.S.Perkin Trans. 2, 1972,1998.

71) R.J.Crawford,V.Vukov und H.Tokunaga,Can.J.Chem. 51, 3718(1973).

72) C.W.Perry,A.Brossi,K.H.Deitcher,W.Tautz und S.Teitel, Synthesis 1977,492.

73) E.Gil-Av,J.Mol.Evol. 6,131(1975).

74) C.H.Lochmüller und R.W.Souter,J.Chromatogr. 113, 283(1975).

75) I.S.Krull,Advan.Chromatography 16,175(1978).

76) E.Gil-Av und D.Nurok,Advan.Chromatography 10, 99(1974).

77) K.Kruse,W.Francke und W.A.König,J.Chromatogr. 170, 423(1979).

78) A.Horeau,Tetrahedron Lett. 1961,506.

79) M.E.Bailey und H.B.Hass,J.Am.Chem.Soc.63,1969(1941).

80) A.Gaudemer,Stereochem.,Fundamentals and Methods, 1 (Spectrometric Methods),117(1977).

81) W.H.Pirkle und S.D.Beare,J.Am.Chem.Soc. 91,5150(1969).

82) B.D.Flockhart,C.R.C.Crit.Rev.Anal.Chem. 6,69(1976).

83) J.J.Baldwin,A.W.Raab,K.Mensler,B.H.Arison und D.E. McClure,J.Org.Chem. 43,4876(1978).

84) B.T.Golding,P.J.Sellars und A.K.Wong,Chem.Commun., 1977,570.

85) V.Schurig und W.Bürkle,Angew.Chem. 90,132(1978), Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 17,132(1978).

86) V.Schurig,B.Koppenhöfer und W.Bürkle,Angew.Chem. 90, 993(1978); Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 17,937(1978).

87) B.Seuring und D.Seebach,Liebigs Ann.Chem. 1978,2044.

88) J.Gombos,E.Haslinger,U.Schmidt,Chem.Ber. 109,2645(1976).

89) B.D.Johnston und K.N.Slessor,Can.J.Chem. 57,233(1979).

90) B.T.Golding,D.R.Hall und S.Sakrikar,J.C.S.Perkin Trans.I, 1973,1214.

91) Y.Kumata,J.Furukawa,T.Fueno,Bull.Chem.Soc.Jpn. 43, 3920(1970).

92) C.C.Price und M.Osgan,J.Am.Chem.Soc. 78,4787(1956).

93) B.Franzus und J.H.Surridge,J.Org.Chem. 31,4286(1966).

94) G.Dupont und L.Desalbres,C.R.Acad.Sci.Paris 176, 137(1923).

95) F.Nerdel und W.Diepers,Tetrahedron Lett. 1962,783.

96) J.-P.Guetté,D.Boucherot und A.Horeau,Tetrahedron Lett. 1973,465.

97) N.S.Bowman,G.T.McCloud und G.K.Schweitzer,J.Am.Chem. Soc. 90,3848(1968).

98) K.Bauer,H.Falk und K.Schlögl,Monatsh. 99,2186(1968).

99) E.Iwamoto,M.Yamamoto und Y.Yamamoto,Inorg.Nucl.Chem. Lett. 13,399(1977).

100) B.Seuring und D.Seebach,Helv.Chim.Acta 60,1175(1977).

101) G.Berti,Top.Stereochem. 7, 93(1973).

102) M.Ketola,M.Lyytinen,M.Hotokka und K.Pihlaja,Acta Chem. Scand. B32,743(1978).

103) S.-C.J.Fu,S.M.Birnbaum,J.P.Greenstein,J.Am.Chem.Soc. 76,6054(1954).

104) E.L.Eliel,C.Herrmann,J.T.Traxler,J.Am.Chem.Soc. 78, 1193(1956).

105) P.Karrer,H.Reschofsky,W.Kaase,Helv.Chim.Acta 30, 271(1947).

106) M.Renard,Bull.Soc.Chim.Biol. 28,497(1946).

107) W.Fickett,H.K.Garner und H.J.Lucas,J.Am.Chem.Soc. 73,5063(1951).

108) E.Fischer,Chem.Ber. 24,2687(1891).

109) P.Walden,Chem.Ber. 28,1287(1895).

110) W.Gerrard und M.J.Richmond,J.Chem.Soc. 1945,853.

111) T.M.Cook,E.J.Coulson,W.Gerrard und H.R.Hudson,Chem. Ind. 1962,1506.

112) E.Schacht,Kontakte (Merck) 3,9(1974), zit.Lit..

113) R.Appel und H.D.Wihler,Chem.Ber. 109,3446(1976),zit.Lit..

114) D.Brett,I.M.Downie,J.B.Lee und M.F.S.Matough,Chem.Ind. 1969,1017.

115) Organikum,10.Aufl.,VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin (1971).

116) H.R.Christen,Grundlagen der organischen Chemie, Sauerländer-Aarau,Diesterweg-Salle: Frankfurt am Main (1970).

117) W.Gerrard,J.Kenyon und H.Phillips,J.Chem.Soc. 1937,153.

118) J.Kenyon,H.Phillips und H.G.Turley,J.Chem.Soc. 1925,399.

119) V.Prey,Chem.Ber. 76,445(1942).

120) H.C.Brown,P.Heim und N.M.Yoon,J.Am.Chem.Soc. 92, 1637(1970).

121) C.E.Wilson und H.J.Lucas,J.Am.Chem.Soc. 58,2396(1936).

122) H.J.Lucas und H.K.Garner,J.Am.Chem.Soc. 70,990(1948).

123) G.K.Helmkamp und N.Schnautz,J.Org.Chem. 24,529(1959).

124) K.Mori,S.Tamada und M.Matsui,Tetrahedron Lett. 1978,901.

125) G.A.Ledingham und A.C.Neish inIndustrial Fermentations,ed.by L.A.Unterkofler und R.J.Hickey,Vol.2, p.27,Chemical.Publishing Co.: New York(1954).

126) J.J.Plattner und H.Rapoport,J.Am.Chem.Soc. 93, 1758(1971).

127) L.J.Rubin,H.A.Lardy und H.O.L.Fischer,J.Am.Chem.Soc. 74,425(1952).

128) M.Carmack und C.J.Kelley,J.Org.Chem. 33,2171(1968).

129) P.W.Feit,J.Med.Chem. 7,14(1964).

130) W.Dumont,J.-C.Poulin,T.-P.Dang und H.B.Kagan, J.Am.Chem.Soc. 95,8295(1973).

131) F.Marktscheffel,J.Org.Chem. 25,1797(1960).

132) M.S.Newman und C.H.Chen,J.Org.Chem. 38,1173(1973).

133) D.A.Seeley und J.McElwee,J.Org.Chem. 38,1691(1973).

134) D.Gagnaire und J.-B.Robert,Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 3646.

135) G.K.Helmkamp,C.D.Joel und H.Sharman,J.Org.Chem. 21, 844(1956).

136) M.Kainosho,K.Ajisaka,W.H.Pirkle und S.D.Beare,J.Am. Chem.Soc. 94,5924(1972).

137) S.Hünig,Angew.Chem. 76,400(1964);Angew.Chem.Int.Ed. Engl. 3,548(1964).

138) S.Winstein und H.J.Lucas,J.Am.Chem.Soc. 61,1581(1939).

139) H.J.Lucas und H.K.Garner,J.Am.Chem.Soc. 72,2145(1950).

140) M.S.Newman und D.R.Olson,J.Org.Chem. 38,4203(1973).

141) W.Kirmse,H.-J.Ratajczak und G.Rauleder,Chem.Ber. 110, 2290(1977).

142) M.D.Fryzuk und B.Bosnich,J.Am.Chem.Soc. 99,6262(1977).

143) G.Haffer, U.Eder, G.Sauer und R.Wiechert, Chem. Ber. 108,2665(1975).

144) A.Deffieux,M.Sepulchre,N.Spassky und P.Sigwalt, Makromol.Chem. 175,339(1974).

145) W.S.Johnson,C.A.Harbert,B.E.Ratcliffe und R.D. Stipanovic,J.Am.Chem.Soc. 98,6188(1976).

146) B.Bosnich und D.W.Watts,Inorg.Chem. 14,47(1975).

147) E.J.Corey und R.B.Mitra,J.Am.Chem.Soc. 84,2938(1962).

148) H.Buding und H.Musso,Angew.Chem. 90,899(1978).

149) R.W.Watson,J.A.R.Coope und J.L.Barnwell,Can.J.Chem. 29,885(1951).

150) T.M.Lees,E.I.Fulmer und L.A.Underkofler,Iowa State Coll.J.Sci. 18,359(1944).

151) F.M.Robertson und A.C.Neish,Can.J.Res.,Sect.B 26, 737(1948).

152) R.S.Tipson,J.Am.Chem.Soc. 70,3610(1948).

153) A.C.Neish,Can.J.Res.,Sect.B 23,10(1945).

154) J.W.Knowlton,N.C.Schieltz und D.McMillan,J.Am.Chem. Soc. 68,208(1946).

155) G.A.Adams und R.Y.Stanier,Can.J.Res.,Sect.B 23, 1(1945).

156) H.J.Lucas,F.W.Mitchell und H.K.Garner,J.Am.Chem.Soc. 72,2138(1950).

157) H.K.Garner und H.J.Lucas,J.Am.Chem.Soc. 72,5497(1950).

158) P.J.Leroux und H.J.Lucas,J.Am.Chem.Soc. 73,41(1951).

159) G.E.Ward,O.G.Pettijohn,L.B.Lockwood und R.D.Coghill, J.Am.Chem.Soc. 66,541(1944).

160) M.B.Taylor und E.Juni,Nature 181,1389(1958).

161) J.C.Sowden und H.O.L.Fischer,J.Am.Chem.Soc. 64,1291 (1942).

162) E.Baer und H.O.L.Fischer,J.Biol.Chem. 128,463(1939).

163) L.v.Vargha,Chem.Ber. 66,1394(1933).

164) E.Baer und H.O.L.Fischer,J.Am.Chem.Soc. 61,761(1939).

165) H.O.L.Fischer und E.Baer,Helv.Chim.Acta 17,622(1934).

166) H.O.L.Fischer und E.Baer,Helv.Chim.Acta 19,524(1936).

167) H.O.L.Fischer und E.Baer,Naturwissenschaften 36, 588(1937),und folgende Publikationen.

168) W.Bürkle, persönliche Mitteilung.

169) H.Shimasaki,Nippon Kagaku Zasshi 87,459(1966); Herrn Prof.Kotani von der juristischen Falkultät der Universität Tokio danke ich an dieser Stelle herzlichst für seine wertvolle Hilfestellung bei der Übersetzung.

170) B.Koppenhöfer,K.Hintzer,V.Schurig, noch unveröffentlicht.

171) R.Willstätter,Chem.Ber. 37,3758(1904).

172) R.Tsuchida,M.Kobayashi und A.Nakamura,J.Chem.Soc.Jpn. 56,1339(1935);Bull.Chem.Soc.Jpn. 11,38(1936).

173) G.Karagunis und G.Coumoulos,Nature 142,162(1938).

174) G.M.Henderson und H.G.Rule,Nature 142,163(1938).

175) G.M.Henderson und H.G.Rule,Nature 141,918(1938).

176) V.Prelog und P.Wieland,Helv.Chim.Acta 27,1127(1944).

177) H.Krebs,J.Diewald und J.A.Wagner,Angew.Chem. 67, 705(1955).

178) H.Hess,G.Burger und H.Musso,Angew.Chem. 90,645(1978).

179) V.Klingmüller und G.Brune,Biochem.Z. 328,352(1956).

180) S.V.Rogozhin und V.A.Davankov,Russ.Chem.Rev. 37, 565(1968).

181) E.I.Klabunovskii,Uspechi Khimii 27,949(1958).

182) D.R.Buss und T.Vermeulen,Ind.Eng. Chem. 60,No.8, 12(1968).

183) M.Kotake,T.Sakan,N.Nakamura und S.Senoh,J.Am.Chem. Soc. 73,2973(1951).

184) C.E.Dalgliesh,J.Chem.Soc. 1952,3940.

185) H.Yoneda und T.Miura,Bull.Chem.Soc.Jpn. 45,2126(1972).

186) Y.Yoshikawa und K.Yamasaki,Inorg.Nucl.Chem.Lett. 6,523(1970).

187) D.J.Cram et al.,Pure Appl.Chem. 43,327(1975).

188) W.H.Pirkle und D.W.House,J.Org.Chem. 44,1957(1979).

189) J.N.LePage,W.Lindner,G.Davies,D.E.Seitz und B.L. Karger,Anal.Chem. 51,433(1979).

190) G.Hesse und R.Hagel,Chromatographia 6,277(1973).

191) G.Blaschke,Chem.Ber. 107,237(1974),und folgende Publikationen.

192) V.A.Davankov und Yu.A.Zolotarev,J.Chromatogr. 155, 285(1978),und folgende,sowie zitierte Publikationen.

193) G.Karagounis und G.Lippold,Naturwissenschaften 46, 145(1959).

194) G.Karagounis und E.Lemperle,Z.Anal.Chem. 189,131 (1962).

195) C.B.Coleman,G.D.Cooper und J.F.O'Donnell,J.Org.Chem. 31,975(1966).

196) G.Goldberg und W.A.Ross,Chem.Ind. 1962,657.

197) J.Houche,M.Moreau,R.Longeray und J.Dreux,Chromatographia 7,306(1974).

198) G.Berrod,J.Bourdon,J.Dreux,R.Longeray,M.Moreau und P.Schifter,Chromatographia 12,150(1979).

199) E.Gil-Av,B.Feibush und R.Charles-Sigler, in "Gas Chromatography 1966",ed.A.B.Littlewood,The Institute of Petroleum: London(1967)S.227;und folgende Publikationen.

200) H.Frank,G.J.Nicholson und E.Bayer,J.Chromatogr.Sci. 15,174(1977).

201) An dieser Stelle möchte ich Herrn G.J.Nicholson herzlichst für die Bereitstellung der"Chirasil-Val"-Säulen danken!

202) D.Thumm,Diplomarbeit: Tübingen(1978).

203) G.J.Nicholson, persönliche Mitteilung.

204) L.A.Pohoryles,S.Sarel und R.Ben Shoshan,J.Org.Chem. 24,1878(1959).
Zur Lösungsmittelabhängigkeit siehe:
L.W.Trevoy und W.G.Brown,J.Am.Chem.Soc. 71,1675(1949).
Zur Konzentrationsabhängigkeit siehe:
O.P.Malik,R.S.Kapil und N.Anand,Indian J.Chem.,Sect. B16,921(1978).

205) J.Read,G.M.Campbell und T.V.Barker,J.Chem.Soc. 1929,2305.

206) E.Erlenmeyer,jun.,Liebigs Ann.Chem.307,70(1899).

207) E.Erlenmeyer,jun. und A.Arnold,Liebigs Ann.Chem.337,321 (1904).

208) J.Read und C.C.Steele,J.Chem.Soc. 1927,910.

209) L.L.Lamparski u. T.J.Nestrick,J.Chromatogr.156,143(1978).

210) R.S.Cahn,Sir C.Ingold und V.Prelog,Angew.Chem. 78, 413(1966).

211) M.M.Harris,Progress in Stereochem. 2,157(1958).

212) T.Liljefors und R.E.Carter,Tetrahedron 34,1611(1978).

213) Y.Badar,A.S.Cooke und M.M.Harris,J.Chem.Soc. 1965,1412.

214) A.S.Cooke und M.M.Harris,J.Chem.Soc. 1963,2365.

215) D.M.Hall und E.E.Turner,J.Chem.Soc. 1955,1242.

216) W.Dixon,M.M.Harris und R.Z.Mazengo,J.Chem.Soc.(B) 1971,775.

217) Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn C. Mark für die Überlassung der verwendeten Binaphthylverbindungen.

218) C.Mark,Diplomarbeit: Tübingen(1977).

219) R.C.Helgeson,K.Koga,J.M.Timko,D.J.Cram,J.Am.Chem.Soc. 95,3021(1973).

220) F.Mikeš und G.Boshart,Chem.Commun. 1978,173.

221) J.Jacques und C.Fouquay,Tetrahedron Lett. 1971,4617.

222) D.J.Cram et al.,J.Org.Chem. 42,4173(1977).

223) K.Tamao,H.Yamamoto,H.Matsumoto,N.Miyako,T.Hayashi und M.Kumada,Tetrahedron Lett. 1977,1389.

224) R.H.Grubbs und R.A.De Vries,Tetrahedron Lett. 1977, 1879.

225) J.C.Giddings,Dynamics of Chromatography,Part I, Marcel Dekker: New York(1965).

226) American Society for Testing and Materials, J. Gas Chromatogr. 6,1 (1968); (Im Rahmen der vorliegenden Messungen wurde auf die Säulendruck-Gradientenkorrektur verzichtet,da bei vergleichenden Messungen stets der identische Vordruck verwendet wurde und dieses Glied bei der Temperaturabhängigkeit vernachlässigt werden kann).

227) W.Parr und P.Y.Howard,J.Chromatogr. 67,227(1972).

228) Die Phenylgruppen sind durch Mesitylen ersetzt;für die Überlassung einer Hydromesitoin-Isohydromesitoin-Mischung danke ich Herrn G.Ott.

229) R.J.Laub,J.H.Purnell,P.S.Williams,M.W.P.Harbison und D.E.Martire,J.Chromatogr. 155,233(1978).

230) A.Burmeester hat ähnliche Beobachtungen bei NMR-spektroskopisch bestimmten Gleichgewichtskonstanten gemacht; persönliche Mitteilung.

231) Landolt-Börnstein,Bd.II,1.Teil; Springer-Verlag: Berlin,Heidelberg,New York(1971).

232) P.E.Porter,C.H.Deal und F.H.Stross,J.Am.Chem.Soc. 78,2999(1956).

233) Für das Umschreiben eines zur Analyse von NMR-Daten verwendeten Programms danke ich Herrn A.Burmeester.

234) W.E.Deming,Statistical Adjustment of Data,1.Aufl., Wiley: New York; Chapman and Hall: London(1948).

235) H.Hess,Dissertation,Universität Karlsruhe(1978).

236) B.Giese,Angew.Chem. 89,482(1977).

237) J.Rétey,Chemie in unserer Zeit, 13,65(1979).

238) A.G.Ogston,Nature 162,963(1948).

239) B.Feibush,E.Gil-Av und T.Tamari,J.C.S.Perkin II, 1972,1197.

240) J.Dillon und K.Nakanishi,J.Am.Chem.Soc. 97,5409(1975), zit.Lit..

241) H.Akimoto,T.Shiori,Y.Iitaka und S.I.Yamada, Tetrahedron Lett. 1968,97.

242) O.Korver,S.De Jong und T.C.van Soest,Tetrahedron 32, 1225(1976).

243) J.Weijlard,K.Pfister,E.F.Swanezy,C.A.Robinson und M.Tishler,J.Am.Chem.Soc. 73,1216(1951),zit.Lit..

244) G.Berti und F.Bottari,J.Org.Chem. 25,1286(1960).

245) P.H.Hermans,Z.phys.Chem. 113,337(1924).

246) P.H.Hermans,Z.phys.Chem. 113,385(1924).

247) W.Klyne und V.Prelog,Experientia 16,521(1960).

248) C.Mark, persönliche Mitteilung.

249) B.Feibush und E.Gil-Av,Tetrahedron 26,1361(1970).

250) Yu.A.Ovchinnikov et al.,Khim.Prir.Soedin 9,348(1973); CA. 79,105528n (1973).

251) E.S.Efremov,P.V.Kostetskii,V.T.Ivanov,E.M.Popov, Yu.A.Ovchinnikov,Khim.Prir.Soedin 9,354(1973); CA. 79,105531h (1973).

252a) R.Deslauriers und I.C.P.Smith,Topics in C-13 NMR Spectroscopy,Vol.2,Wiley: New York,(1976),S.1.

b) R.L.Somorjai und R.Deslauriers,J.Am.Chem.Soc. 98, 6460(1976).

253) M.T.Cung,M.Marraud und J.Néel,Ann.Chim.t.7,183(1972).

254) Instruction Manual for Framework Molecular Models, Prentice-Hall,Inc,Englewood Cliffs,N.J.(1965).

255) R.B.Corey and L.Pauling,Proc.Roy.Soc.(London)B141, 10(1953).

256) J.Donohue,J.Phys.Chem. 56,502(1952).

257) W.C.Hamilton und J.A.Ibers,Hydrogen Bonding in Solids, W.A.Benjamin: New York (1968).

258) W.E.Stewart und T.H.Siddall,Chem.Rev. 70,517(1970).

259) H.Kessler,Angew.Chem. 82,237(1970).

260) W.A.Thomas,Ann.Rep.NMR-Spectr. 6,1(1976).

261) S.S.Zimmermann und H.A.Scheraga,Macromolecules 9, 408(1976).

262) G.N.Ramachandran,C.Ramakrishnan und V.Sasisekharan, J.Mol.Biol. 7,95(1963).

263) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Biochemistry 9,3471(1970).

264) V.F.Bystrov,S.L.Portnova,V.I.Tseitlin,V.T.Ivanov und Yu.A.Ovchinnikov,Tetrahedron 25,493(1969).

265) L.Pauling,J.Am.Chem.Soc. 67,555(1945).

266) P.N.Lewis,F.A.Momany und H.A.Scheraga,Isr.J.Chem. 11,121(1973).

267) S.Tanaka und H.Scheraga,Macromolecules 10,9(1977).

268) S.Tanaka und H.Scheraga,Macromolecules 9,159(1976).

269) B.Maigret,D.Perahia und B.Pullman,Biopolymers 10,491(1971).

270) E.M.Popov,G.M.Lipkind,S.F.Arkhipova und V.G.Dashevskii, Mol.Biol. 2,622(1968).

271) S.S.Zimmerman,M.S.Pottle,G.Némethy und H.A.Scheraga, Macromolecules 10,1(1977).

272) Y.Harada,Y.Iitaka,Acta Cryst. B30,1452(1974).

273) Y.Grenie und M.Avignon,C.R.Acad.Sci.,Ser.D, 274,457(1972).

274) R.Arnott und S.D.Dover,J.Mol.Biol. 30,209(1967).

275) A.K.Pant,Acta Cryst. B24,1077(1968).

276) F.A.Cotton und G.Wilkinson,Anorganische Chemie,3.Aufl., Verlag Chemie,Interscience Publishers: New York und London(1974).

277) H.Frank,G.J.Nicholson und E.Bayer,J.Chromatogr. 146, 197(1978).

278) B.Koppenhöfer,Diplomarbeit(Tübingen 1976); zit.Lit..

279) M.J.P.Harger,J.C.S.Perkin Trans.II,1978,326.

280) E.A.Power,Phys.Rev. A10,756(1974).

281) P.E.Schipper,Chem.Phys. 26,29(1977).

282) D.P.Craig und P.E.Schipper,Proc.Roy.Soc.(London),Ser.A, 342,19(1975).

283) Ber.Kernforschungsanl.Jülich,Conf. 13(1974).

284) A.S.Garay und P.Hraskó,J.Mol.Evol. 6,77(1975).

285) L.Keszthelyi,Origins life 8,299(1977).

286) T.Ulbricht,New Scientist,28.8.1975,p.479.

287) H.E.Schiff,Dansk Kemi. 57,8(1976).

288) F.Vester,J.Mol.Evol. 4,1(1974).

289) D.W.Rein,J.Mol.Evol. 4,15(1974).

290) D.C.Walker,Origins life 7,383(1976).

291) K.J.Laidler,Reaktionskinetik I,B.I.-Taschenbuch Bd.290: Mannheim,Wien,Zürich(1970).

292) C.H.Lochmüller und R.W.Souter,J.Chromatogr. 87,243(1973).

293) C.H.Lochmüller und R.W.Souter,J.Chromatogr. 88,41(1974).

294) M.D.Joesten und L.J.Schaad; Hydrogen Bonding,Marcel Dekker: New York(1974),zit.Lit..

295) G.G.Hammes und P.J.Lillford,J.Am.Chem.Soc. 92,7578(1970).

296) H.Rau, persönliche Mitteilung.

297) E.J.Corey et al.,J.Am.Chem.Soc. 100,4620(1978).

298) R.B.Woodward in: Perspectives in Organic Chemistry, Interscience: New York(1956),S.160.

299) J.L.Fox,Chem.Eng.News, 57(No.32),20(1979).

300) C.Broquet und J.J.Pasero,Comp.Rend.Sér.C 265,873(1967).

301) T.Bergkvist,Svensk Kem.Tid. 59,205(1947); C.A.42,2584g (1948).

302) W.Rundel, persönliche Mitteilung.

303) J.Klein und E.D.Bergmann in: A.O.Fitton und R.K.Smalley (Ed.),Practical Heterocyclic Chemistry,Academic Press: New York(1968).

304) J.Meisenheimer,B.Zimmermann und U.v.Kummer,Liebigs Ann. 446,205(1926).

305) C.Graebe,Liebigs Ann. 276,54(1893).

306) R.Schweitzer;Chem.Ber. 24,550(1891).

307) R.L.Lutz et al.,J.Org.Chem. 12,666(1947).

308) R.M.Haun und J.P.Wetherill,J.Wash.Acad.Sci. 24,5268(1934); C.A. 29,1403[9](1935).

309) J.B.Rather und E.E.Reid,J.Am.Chem.Soc. 41,75(1919).

310) W.L.Judefind und E.E.Reid,J.Am.Chem.Soc. 42,1046(1920).

311) W.L.Evans,Am. 35,119(1906).

312) G.Berti,F.Bottari,B.Macchia,Ann.Chim.(Rome) 52,1121(1962).

313) J.J.Klingenberg in Org.Synth.,Coll.Vol.IV,110(1963).

314) C.H.Fisher,J.Am.Chem.Soc. 55,5003(1933).

315) D.G.Neilson,U.Zakir und C.M.Scrimgeour,J.Chem.Soc.(C), 1971,898.

316) A.Collet und J.Jacques,Bull.Soc.Chim.Fr. 1973,1330.

317) A.Merz,Synthesis 1974,724.

318) S.C.H.Windler,Liebigs Ann. 29,100(1839).

319) F.G.Fischer,Angew.Chem. 53,461(1940).

320) D.Seebach und O.Kalinowski,Nachr.Chem.Tech. 24,415(1976).

321) J.Sih,E.Abushanab und J.B.Jones,Ann.Rep.Med.Chem. 12, 298(1977).

322) G.Tuynenberg Muys,B.Van der Ven und A.P.De Jonge,Appl. Microbiol. 11,389(1963).

323) C.Neuberg,Advan.Carbohydrate Chem. 4,75(1949).

324) Die Unilever-Arbeitsgruppe[322] erzielte mit Reinkulturen von Saccharomyces cerevisiae exakt die gleichen optischen Ausbeuten wie mit kommerzieller Bäckerhefe.

325) K.H.Krüger,Chem.Ber. 89,1019(1956).

326) P.A.Levene und A.Walti,J.Biol.Chem. 94,361(1931);zit.Lit..

327) J.P.Guetté und N.Spassky,Bull.Soc.Chim.Fr. 1972,4217.

328) L.Genevois,P.Cayrol und T.Nicolajeff,Compt.rend.soc.biol. 112,1382(1933);C.A. 27,3758(1933).

329) W.Klein,Z.physiol.Chem. 328,120(1962).

330) K.L.Simpson,C.O.Chichester und H.J.Phaff, Yeasts 1971,2, S.493; ed.by.A.H.Rose,Academic: London(1971);C.A. 76, 69763n(1972).

331) Methylmesitylketon wird von Hefe nicht reduziert[332].

332) O.Červinka und L.Hub,Coll.Czech.Chem.Commun. 31,2615(1966).

333) J.S.McKinley-McKee,J.Biochem.Soc. 87,42p(1963).

334) S.E.Lewis,Nature 161,692(1948).

335) G.N.Cohen,H.O.Halvorson und S.Spiegelman,Microsomal Particles Protein Synthesis,Papers Symposium Biophys. Soc. 1st,Cambridge,Mass.(1958),S.100.

336) A.Pondaven-Raphalen, Thèse: Brest(1975).

337) S.P.Bakshi und E.E.Turner,J.Chem.Soc. 1961,168.

338) O.E.Van Lohuizen und P.E.Verkade,Rec.trav.chim. 79,133 (1960).

339) A,Pondaven-Raphalen und G.Sturtz,Bull.Soc.Chim.Fr. 1978, II-215.

340) C.Neuberg und F.F.Nord,Chem.Ber. 52,2237(1919).

341) R.MacLeod,H.Prosser,L.Fikentscher,J.Lanyi und H.S.Mosher, Biochemistry 3,838(1964).

342) B.A.Lindenberg und S.Gauchat,Ind.Aliment.Agr. 75,751 (1958); C.A. 56,5221a(1962).

343) W.v.E.Doering und T.C.Aschner,J.Am.Chem.Soc. 71,838(1949).

344) P.A.Levene,A.Rothen und M.Kuna,J.Biol.Chem. 120,777(1937).

345) R.Huisgen und C.Rüchardt,Liebigs Ann. 601,21(1956).

346) P.A.Levene und A.Rothen,J.Biol.Chem. 127,237(1939).

347) J.J.Flores,W.A.Bonner und M.A.Van Dort,J.Chromatogr. 132,152(1977).

348) W.A.König,K.Stölting und K.Kruse,Chromatographia 10, 444(1977).

349a) W.A.Bonner,Ber.Kernforschungsanlage Jülich 13,61(1974).

b) E.Gil-Av,Ber.Kernforschungsanlage Jülich 13,471(1974).

c) W.A.Bonner,Ber.Kernforschungsanlage Jülich 13,494(1974).

350) W.H.Pirkle und S.D.Beare,Tetrahedron Lett. 1968,2759.

351) O.Korver,Tetrahedron 26,5507(1970).

352) G.Jung,persönliche Mitteilung.

353) A.W.Ingersoll in Org.Synth.,Coll.Vol.II,503(1943).

354) W.Theilacker und H.G.Winkler,Chem.Ber. 87,690(1954).

355) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, H 12,1092; E II 12,586; E III 12,2386.

356) W.Leithe,Mh.Chem. 51,385(1929).

357) A.W.Ingersoll,S.A.Babock und F.B.Burns,J.Am.Chem.Soc. 55,411(1933).

358) E.Rimbach,Chem.Ber. 32,2385(1899).

359) N.Mori,Y.Tanaka und Y.Tsuzuki,Bull.Chem.Soc.Jpn. 39, 1490(1966).

360) C.J.Hawkins,Absolute Configuration of Metal Complexes, Wiley-Interscience: New York(1971).

361) M.J.Harding,S.F.Mason und B.J.Peart,J.Chem.Soc.,1973.955.

362) G.J.Bullen,R.Mason und P.Pauling,Nature 189,291(1961).

363) K.R.Hanson,Annual Rev.Biochemistry 45,307(1976);ed.by E.E. Snell,Annual Reviews Inc.: Palo Alto,Kalifornien.

364) K.R.Hanson,J.Am.Chem.Soc. 88,2731(1966).

365) H.E.Zimmerman,L.Singer und B.S.Thyagarajan,J.Am.Chem.Soc. 81,108(1959);Fußnote 16.

366) D.Y.Curtin,Stereochemical Control of Organic Reactions, Record chem.Progr. 15,111(1954);Kresge-Hooker Sci.Lib..

367) H.J.Schneider und R.Haller,Pharmazie 28,417(1973).

368) K.R.Hanson und I.A.Rose,Accounts Chem.Res. 8,1(1975).

369) H.S.Mosher,Tetrahedron 30,1733(1974).

370) R.M.Garavito,M.G.Rossmann,P.Argos und W.Eventoff,Biochem. 16,5065(1977).

371) P.Argos,R.M.Garavito,W.Eventoff,M.G.Rossmann und C.I.Brändén,J.Mol.Biol. 126,141(1978).

372) W.G.Dauben,G.H.Fonken und D.C.Noyce,J.Am.Chem.Soc. 78, 2579(1956).

373) H.Jörnvall,Eur.J.Biochem. 72,443(1977).

374) H.Jörnvall,H.Eklund und C.I.Brändén,J.Biol.Chem. 253, 8414(1978).

375) C.Wills und H.Jörnvall,Nature 279,734(1979).

376) H.F.Fisher,E.E.Conn,B.Vennesland und F.H.Westheimer, J.Biol.Chem. 202,687(1953).

377) R.Bentley,Molecular Asymmetry in Biology,Vol.II,Academic Press: New York und London(1970),S.1.

378) V.Prelog,Pure Appl.Chem. 9,119(1964).

379) K.Freudenberg,Chem.Ber. 47,2027(1914).

380) G.J.Karabatsos,J.S.Fleming,N.Hsi und R.H.Abeles,J.Am.Chem. Soc. 88,849(1966).

381) C.I.Brändén und H.Eklund in: Molecular Interactions and Activity in Proteins,Ciba Foundation Symposium 60,Excerpta Medica: Amsterdam,Oxford und New York(1978),S.63.

382) R.E.Parker und N.S.Isaacs,Chem.Rev. 59,737(1959).

383) B.S.Deol,D.D.Ridley und G.W.Simpson,Aust.J.Chem. 29, 2459(1976).

384) C.I.Brändén,H.Jörnvall,H.Eklund und Bo Furugren in P.D.Boyer (Ed.),The Enzymes,3rd Ed. Vol XI,104,Academic Press: New York(1975).

385) M.Akhtar und C.Jones,Tetrahedron 34,813(1978).

386) W.N.Lipscomb in Molecular Interactions and Activity in Proteins,Ciba Foundation Symposium 60,Excerpta Medica: Amsterdam,Oxford und New York(1978),S.1.

387) F.H.Westheimer,H.F.Fisher,E.E.Conn und B.Vennesland, J.Am.Chem.Soc. 73,2403(1951).

388) J.W.Cornforth,G.Ryback,G.Popjak,C.Donninger und G.Schroepfer, Jr.,Biochem.Biophys.Res.Commun. 9,371(1962).

389) H.Dutler,Biochem.Soc.Trans. 5,617(1977).

390) A.J.Sytkowski,Arch.Biochem.Biophys. 184,505(1977).

391) C.Wills und H.Jörnvall,Eur.J.Biochem. 99,323(1979).

392) C.-I.Brändén,H.Eklund,E.Zeppezauer,J.-P.Samama und B.Plapp,FEBS Meeting 52,15(1979);12th Meeting,Dresden 1978;Pergamon Press:Oxford,New York,Frankfurt etc.(1979).

393) H.Eklund und C.I.Brändén,J.Biol.Chem. 254,3458(1979).

394) B.V.Plapp,H.Eklund und C.I.Brändén,J.Mol.Biol. 122,23(1978).

395) J.P.Klinman,J.Biochem. 247,7977(1972).

396) R.T.Dworschack und B.V.Plapp,Biochem. 16,2716(1977).

397) E.Fischer,Ber. 27,2992(1894).

398) W.Winter und B.Koppenhöfer, unveröffentlicht.

399) E.J.Goethals, Advan.Polym.Sci. 23,103(1977).

400) G.E.Maciel und G.B.Savitsky,J.Phys.Chem. 69,3925(1965).

401) J.T.Clerc,E.Pretsch und S.Sternhell, ^{13}C-Kernresonanzspektroskopie (Methoden der Analyse in der Chemie,Bd.16), Akademische Verlagsgesellschaft: Frankfurt(1973).

402) S.S.Skorokhodov,Vestnik Leningrad. Univ. 11,No.16,Ser.Fiz. Khim. 3,110(1956);C.A. 51,7149i(1957).

403) W.L.Evans,Am.Chem.J. 35,119(1906).

404) A.Weissberger,Heterocyclic Compounds with Three-and Four-Membered Rings,Part 1,Interscience Publishers: New York,London,Sydney(1964),S.137.

405) C.L.Stevens,W.Malik und R.Pratt,J.Am.Chem.Soc. 72, 4758(1950).

406) T.I.Temnikova und E.N.Kropacheva,Z.Obsh.Khim. 19, 1917(1949);C.A. 41,1929b(1950).

407) M.Bergmann und A.Miekeley,Chem.Ber. 62,148(1929).

408) A.Kling,Ann.Chim.Phys. [8] 5,517(1905).

409) J.E.Tomaszewski,D.M.Jerina und J.W.Daly,Ann.Reports Med.Chem. 9,290(1974);Academic Press: New York und London.

410a) P.Krauß und E.Heyer,Chemiker-Zeitung 101,183(1977).

b) E.Heyer,Diplomarbeit: Tübingen(1977).

411) Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Doz. Dr.P.Krauß und Herrn H.Heyer für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche, deren detaillierte Beschreibung an anderer Stelle erfolgen wird.

412) N.Narasimhachari,U.Prakash,E.Helgeson und J.M.Davis, J.Chromatogr.Sci. 16,263(1978).

413) T.Meehan und K.Straub, Nature 277,410(1979);zit.Lit..

414) J.T.Groves,T.E.Nemo und R.S.Myers,J.Am.Chem.Soc. 101, 1032(1979);zit.Lit..

415) C.R.Johnson und C.W.Schroeck,J.Am.Chem.Soc. 90,6854 (1968).

416a) H.Sawada und M.Saito,Japan Kokai 76,105,024(1975), C.A. 86,171234j(1977).

b) T.Hiyama,T.Mishima,H.Sawada und H.Nozaki,J.Am.Chem.Soc. 97,1626(1975).

417) E.L.Eliel und D.Delmonte,J.Org.Chem. 21,596(1956).

418) A.Holleman,Rec.trav.chim. 17,324(1899).

419) A.N.Campbell und A.J.R.Campbell,J.Am.Chem.Soc. 54,4581 (1932).

420) K.Freudenberg und H.Biller,Liebigs Ann. 510,230(1934).

421) P.Bellingham,D.A.V.Peters,D.G.Neilson,J.Chem.Soc. 1964, 2118.

422) F.Bottari und B.Macchia,Chim.Ind.(Milan) 47,308(1965).

423) R.B.King,J.Bakos,C.D.Hoff und L.Markó,J.Org.Chem. 44, 1729(1979).

424) H.Meyer und R.Grim,Liebigs Ann. 433,336(1923).

425) R.Fuchs und C.A.VanderWerf,J.Am.Chem.Soc. 76,1634(1954).

426) I.Tömösközi,Tetrahedron 19,1969(1963).

427) G.Berti,F.Bottari,P.L.Ferrarini und B.Macchia,J.Org.Chem. 30,4091(1965).

428) D.J.Pasto,C.C.Cumbo und J.Fraser,J.Am.Chem.Soc. 88,2194 (1966).

429) N.B.Chapman,J.Biggs und V.Wray,J.Chem.Soc.(B), 1971,71.

430) G.S.Poindexter und A.I.Meyers,Tetrahedron Lett. 1977,3527.

431) J.A.Dale,D.L.Dull und H.S.Mosher,J.Org.Chem. 34,2543 (1969).

432) U.Sankawa und T.Sato,Tetrahedron Lett. 1978,981.

433) H.Lenz,W.Buckel,P.Wunderwald,G.Biedermann,V.Buschmeier, H.Eggerer,J.W.Cornforth,J.W.Redmond und R.Mallaby,Eur. J.Biochem. 24,207(1971).

434) T.Hirano,S.Inoue und T.Tsuruta,Makromol.Chem. 176,1913 (1975).

435) H.E.Audier,J.F.Dupin und J.Jullien,Bull.Soc.Chim.Fr. 1968,3844.

436) C.K.Ingold,Structure and Mechanisms in Organic Chemistry, Cornell University Press,Ithaca:New York (1953),S.34L.

437) A.J.Castro,D.K.Brain,H.D.Fisher und R.K.Fuller,J.Org. Chem. 19,1444(1954).

438) H.J.Roth und A.Brandau,Arch.Pharm. 64,761(1959).

439) C.C.Hinckley,J.Am.Chem.Soc. 91,5160(1969).

440) G.M.Whitesides und D.W.Lewis,J.Am.Chem.Soc. 92,6979(1970).

441) M.D.McCreary,D.W.Lewis,D.L.Wernick und G.M.Whitesides, J.Am.Chem.Soc. 96,1038(1974).

442) H.L.Goering,J.N.Eikenberry,G.S,Koermer und C.J.Lattimer, J.Am.Chem.Soc. 96,1493(1974).

443) D.F.Evans und M.Wyatt,J.C.S.Chem.Comm. 1972,312.

444) H.G.Brittain,J.Am.Chem.Soc. 101,1733(1979).

445) R.G.Denning,F.J.C.Rossotti und P.J.Sellars,J.C.S.Chem. Comm. 1973,381.

446) B.Bleaney,J.Magn.Res. 8,91(1972).

447) Herrn Prof.Dr.V.Schurig danke ich herzlichst für die Überlassung der chiralen NMR-Verschiebungsreagentien.

448) H.S.Gutowsky,M.Karplus und D.M.Grant,J.Chem.Phys. 31, 1278(1959).

449) C.A.Reilly und J.D.Swalen,J.Chem.Phys. 32,1378(1960).

450) D.D.Elleman und S.L.Manati,J.Mol.Spectry. 9,477(1962).

451) R.R.Fraser,M.A.Petit und J.K.Saunders,J.C.S.Chem.Comm. 1971,1450.

452) J.Granot und J.Reuben,J.Am.Chem.Soc. 100,5209(1978).

453) D.E.McClure,E.L.Engelhardt,K.Mensler,S.King,W.S.Saari, J.R.Huff und J.J.Baldwin,J.Org.Chem. 44,1826(1979).

454) M.D.Fryzuk und B.Bosnich,J.Am.Chem.Soc. 100,5491(1978).

455) L.Henry,Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 22,209(1903).

456) CRC-Handbook of Chemistry and Physics,57$^{th.}$Ed.,S.D-2; CRC-Press:Cleveland,Ohio (1976).

457) D.E.Pearson,H.W.Pope,J.Org.Chem. 21,381(1956).

458) T.Nagahara,K.Mimura und T.Sato,Shokuryo Kekyujo Kenkyu Hokuku 10,(1955);C.A. 53,11692 e (1959);loc.cit. p.109.

459) B.Helferich und W.Portz,Chem.Ber. 86,1034(1953).

460) A.W.Ingersoll,S.A.Babock und F.B.Burns,J.Am.Chem.Soc. 55,411(1933).

461) E.Fischer und A.Speier,Chem.Ber. 28,3252(1895).

462) E.Kreyszig,Statistische Methoden und ihre Anwendungen, 3.Aufl.,Vandenhoeck und Ruprecht:Göttingen (1972).

463) M.B.Taylor und E.Juni,Biochim.Biophys.Acta 39,448(1960).

464) H.Hoehn-Bentz und F.Radler,Arch.Microbiol. 116,197(1978).

465) Ø.Hetland,K.Bryn und F.C.Størmer,Eur.J.Biochem. 20,206 (1971).

466) E.Juni,J.Biol.Chem. 195,715(1952).

467) Y.Tomiyasu,J.Agr.Chem.Soc.Japan 14,397(1938);C.A. 33, 3411(1939).

468) B.Tanko,C.Munk und I.Abonyi,Z.physiol.Chem. 264,91(1940).

469) P.Pino,G.Consiglio,C.Botteghi und C.Salomon,Advan.Chem. Ser.,Homogenous Catalysis 2,295(1974).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird gezeigt, daß die direkte Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch gaschromatographische Enantiomerentrennung an der Dipeptidphase Chirasil-Val oder an optisch aktiven Metallkomplexen alternativen Methoden, wie chiralen NMR-Verschiebungsreagentien oder der gaschromatographischen Diastereomerenmethode aus verschiedenen Gründen überlegen ist, während die Bestimmung der optischen Reinheit ohne Kenntnis der optischen Rotation des reinen Enantiomeren keine Aussagen zur Enantiomerenreinheit ermöglicht. Das Ziel, die Enantiomerenreinheit aller auftretenden optisch aktiven Syntheseprodukte oder Vorstufen direkt oder durch chemische Korrelation zu bestimmen, wird in der vorliegenden Arbeit weitgehend erreicht.

Die korrigierten optischen Rotationen der reinen Enantiomeren werden an zahlreichen Beispielen durch Extrapolation der gefundenen spezifischen Rotationen ermittelt. Literaturdrehwerte, die in einigen Fällen zugänglich sind, streuen zum Teil beträchtlich. Im Rahmen des polarimetrischen Meßfehlers werden einige Werte bestätigt, andere liegen erheblich zu tief, aber auch überhöhte Werte sind gelegentlich anzutreffen.

Als Schlüsselsubstanzen für den Aufbau chiraler Naturstoffe und Modellsysteme werden folgende gezielt funktionalisierte Oxirane und deren unsubstituierte Analoga nach teilweise bekannten Methoden in präparativen Mengen dargestellt:

Oxiran	e.e.	Stufen	Ausg.verb.	Schema	S.
1) S-1.2-Epoxypropan	96.4%	3	S-Ethyllactat	17	
2) R-1.2-Epoxypropan	94.6%	3	S-Alanin	17	
3) S.S-2.3-Epoxybutan	»99.9%	8	R.R-Weinsäure	26,27	
4) R-Glycidol	+)	6	D-Mannit	38	
5) S.S-Methyl-2.3-epoxybutyrat	+)	4	S-Threonin	41	
6) R-Styroloxid	99.5%	3	R-Mandelsäure	206	
7) R-p-Bromstyroloxid	>99%	7	Brombenzol	134,140,206	
8) R-o-Bromstyroloxid	87%	10	Anthranilsr.	"	"

+) Enantiomerenreinheit nicht direkt bestimmt

Die Enantiomerenanalyse von 1-3 durch Komplexierungsgaschromatographie an $Ni(hfbc)_2$ ermöglicht auch die rasche und sichere Überprüfung der Racemisierung bei einigen nukleophilen Substitutionen, die präparative Bedeutung erlangen könnten. 1 und 2 ergeben den selben Betrag der korrigierten optischen Rotation. Die Synthese von 2 aus S-Alanin bietet eine ergiebige Methode zur Darstellung chiraler Oxirane aus α-Aminosäuren. 3 ist nach unserer Kenntnis das erste Oxiran, für das eine nahezu quantitative Enantiomerenreinheit nachgewiesen wurde. Die 8-stufige Synthese erfolgt in einer Gesamtausbeute von 40% über die $LiAlH_4$-Reduktion von S.S-1.4-Di-O-tosylthreit zu S.S-2.3-Butandiol. Die Korrelation der Enantiomerenreinheit dieser Schlüsselverbindung mit 3 führt zur Lösung eines Problems, das bereits Gegenstand einer Anzahl älterer Publikationen war.

Die verbesserte Synthese von 4 ermöglicht auch Rückschlüsse auf die Enantiomerenreinheit von Triglyceriden. Die Synthese von 5 wird nach einer neuen Methode durchgeführt.

Die Überprüfung der Diastereomerenreinheit durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie wird für 3, 5, 2.3-Butandiol und dessen Diacetat gezeigt; eine Aufspaltung von ^{13}C-Signalen wird auch bei diastereomeren Chlorsulfinylestern beobachtet, die aus S-Ethyllactat mit $SOCl_2$ gebildet werden.

Bei den schwerflüchtigen Styroloxiden 6-8 führt die Anwendung von $Yb(hfbc)_3$ zur NMR-spektroskopischen Bestimmung der Enantiomerenreinheit nur mit der o-Bromverbindung 8 zum Erfolg. 6 wird mit NH_3 in stellungsisomere α-Aminoalkohole überführt, deren Enantiomerenreinheit mithilfe von Chirasil-Val gaschromatographisch bestimmt wird. Der Angriff an C_2 des Oxirans 6 verläuft racemisierungsfrei, der Angriff an C_1 mit >99% Inversion.

Im Gegensatz zu den "chiral-pool"-Synthesen von 1-6 wird die optische Aktivität bei der Synthese von 7 und 8 zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt. Als Schlüsselverbindungen dienen die halogensubstituierten Phenylglykole, deren Perfluorpropionate überraschenderweise an Chirasil-Val in die Enantiomeren aufgespalten werden. Durch racemisierungsfreie $LiAlH_4$-Reduktion können mit dieser Methode auch Mandelsäuren, Mandelsäureester und Glykolester der Enantiomerenanalyse zugeführt werden. Die Darstellung der Arylglykole erfolgt entweder durch $LiAlH_4$-Reduktion von Mandelsäuren, die mit R- bzw. S-α-Phenylethylamin (»99.9 %e.e.,GC) in die Enantiomeren getrennt werden, oder durch enantioselektive Reduktion von prochiralen halogensubstituierten α-Hydroxyacetophenonen mit Saccharomyces cerevisiae (Bäckerhefe).

Die klassische Enantiomerentrennung wird am Beispiel der

der p-Brommandelsäure optimiert; die Analyse der diastereomeren Salze erfolgt nach Überführung in p-Bromphenylglykolperfluorpropionate an Chirasil-Val. o-Brommandelsäure wird mit α-Phenylethylamin nur wenig angereichert, aber durch spontane Kristallisation aus Benzol in hoher Enantiomerenreinheit erhalten. Da o-Bromphenylglykoldiperfluorpropionat an Chirasil-Val nicht getrennt wird, erfolgt die Enantiomerenanalyse des o-Brommandelsäuremethylesters mit $Yb(hfbc)_3$ NMR-spektroskopisch. p-Brommandelsäuremethylester (93.7 % e.e.,GC) erscheint mit $Yb(hfbc)_3$ enantiomerenrein.
Die mikrobiologische Reduktion von α-Hydroxyacetophenon oder dessen p-F-,p-Cl-,p-Br-,p-J- und m-Br-Derivat erfolgt in hoher chemischer und Enantiomerenausbeute. Die Darstellung des p-Bromphenylglykols wird optimiert (chem. Ausbeute bis 90%, Ansatzgröße bis 50 l). Das Nebenprodukt α-Ethoxy-p-bromstyroloxid wird mit klassischen Methoden isoliert. Die Struktur wird im festen Zustand durch Röntgenstrukturanalyse, in Lösung durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie sichergestellt, aber im MS oder FD-MS wird infolge einer Dimerisierung ein 1.4-Dioxanderivat vorgetäuscht. o-Bromphenylglykol wird mit verminderter Enantiomerenausbeute gebildet. Die gemeinsame R-Absolutkonfiguration der Glykole wird durch das Retentionsverhalten an Chirasil-Val, durch chemische Korrelationen und durch CD-Untersuchungen in Gegenwart von $Ni(acac)_2$ ermittelt. Die quantitative Auswertung der Stereoselektivität der enzymatischen Reduktion wird am Beispiel des Phenylglykols ermittelt. Sie beträgt nicht 100 % e.e., sondern 99.19 ± 0.08 % e.e. .

Die mikrobiologische Reduktion von α-Acetoxyacetophenon liefert S-Phenylglykolmonoacetat, nach $LiAlH_4$-Reduktion S-Phenylglykol (80.3 % e.e.). Jenachdem, ob die Acetylgruppe vor oder nach der asymmetrischen Reduktion abgespalten wird, werden die beiden enantiomeren Glykole gebildet.
Durch Umkristallisieren werden die Arylglykole enantiomerenrein erhalten. Aufgrund dieser Beobachtung enthalten einige Publikationen[57,58,327,339,417] unzutreffende Aussagen.
Die o-Bromverbindung zeigt abweichendes Verhalten: Auch bei hohen e.e. kristallisiert bevorzugt das Racemat aus $CHCl_3$ aus, während das bei Phenylglykol nur bei niedrigen e.e. beobachtet wird. Das IR-Spektrum dieses echten Racemats weicht im KBr-Preßling vom Spektrum des Enantiomeren ab.
Die Regioselektivität der Ringöffnung des R-Styroloxids 6 wird in der Enantiomerenreinheit des mit NaOH oder Na_2CO_3 gebildeten Phenylglykols konserviert. Eine Publikation, derzufolge der Angriff ausschließlich an C_2 erfolgen sollte, wird durch Enantiomerenanalyse des Glykols an Chirasil-Val widerlegt.
Ein weiteres Anwendungsgebiet der gaschromatographischen Enantiomerenanalyse ist die Untersuchung enzymatischer Reaktionen. Durch Variation der Substrate können Enzyme am Aktivzentrum 'abgetastet' werden. Arylglykole nehmen auch hier eine wichtige Stellung ein. Sie werden nicht nur durch asymmetrische Reduktion von prochiralen Carbonylverbindungen, sondern auch durch asymmetrische Oxidation von prochiralen Methylenverbindungen gebildet.
Phenylessigsäure wird durch das Cytochrom-P 450 Modell:

Hämin/Cys/His (bzw. Cys/Imidazol oder Mercaptoethanol/His) zu Mandelsäure und verschiedenen Phenolen hydroxyliert. Nach Reduktion mit $LiAlH_4$ werden die Perfluorpropionate an Chirasil-Val analysiert. Die beobachtete asymmetrische Induktion (<0.3 % e.e.) ist nicht signifikant, liefert jedoch eine wertvolle Information über den Mechanismus: Der Stickstoff-Ligand ist am Übergangszustand nicht beteiligt, in Übereinstimmung mit dem Oxenoidmechanismus. Die bei Monoxygenasen bekannte Stereoselektivität ist daher nicht auf den Effekt einzelner chiraler Zentren, sondern auf eine bevorzugte Substratorientierung durch das Protein zurückzuführen.
Das chirale Erkennen bei der mikrobiologischen Reduktion von Carbonylverbindungen, die zusätzliche polare Substituenten besitzen, wird diskutiert. Aus theoretischen Betrachtungen ist zu folgern, daß Enzyme nicht 100 % stereoselektiv sein können, wenngleich der Beweis mit den bisher bekannten Methoden nur in Ausnahmefällen gelingen kann, da bereits geringe Energiedifferenzen der diastereomorphen Übergangszustände zu einer hohen Substratstereoselektivität führen. Diese ist nicht nur von der Größe der Substituenten abhängig, sondern in hohem Maß auch von polaren und unpolaren Wechselwirkungen. Führt man die Reduktion auf Alkoholdehydrogenase (YADH, E.C. 1.1.1.1) zurück, so erkennt man die große Bedeutung der Substratorientierung am Aktivzentrum infolge von Wechselwirkungen mit verschiedenen Substratbindungsstellen im Hohlraum, der das Aktivzentrum umgibt. Anhand von bekannten Strukturuntersuchungen von LADH und YADH werden Modelle vorgeschlagen: Die erhöhte Stereoselektivität der Reduktion von

α-Hydroxyketonen im Vergleich zu Ketonen kann durch zweizähnige Koordination des Substrats an das katalytisch aktive Zn-Atom erklärt werden, die Vertauschung der Stereoselektivität bei α-Acetoxyacetophenon durch eine spezifische Wechselwirkung der Estercarbonylgruppe des Substrats mit einer H-Brückendonorfunktion in der Seitenkette einer Aminosäure in der Umgebung des Aktivzentrums.

Aufgrund der korrigierten optischen Rotation von 2.3-Butandiol und verfügbaren Literaturwerten ist anzunehmen, daß auch 2.3-Butandioldehydrogenasen signifikante Abweichungen von der quantitativen Substratstereoselektivität aufweisen. Ein kinetisches Modell zeigt die mögliche Überführung von R.R-(-)-2.3-Butandiol in S.S-(+)-2.3-Butandiol durch wiederholte Oxidation und Reduktion mit (-)-2.3-Butandioldehydrogenase.

Die optisch aktive stationäre Dipeptidphase Chirasil-Val ist als Enzym-Modell aufzufassen. Gaschromatographisch bestimmte thermodynamische Parameter der Selektor-Selektand-Wechselwirkung erlauben eine Quantifizierung des chiralen Erkennens. Erst die Auswertung der Temperaturabhängigkeit des Retentionsverhaltens ermöglicht tiefergehende Einblicke. Die Vertauschung der Elutionsreihenfolge der Enantiomeren bei erhöhten Temperaturen wird vorhergesagt. Die racemischen Halogenphenylglykole (p-F,p-Cl,p-Br,p-J,m-Br,o-Br) werden synthetisiert. Ihre Perfluorpropionate zeigen trotz unterschiedlicher Flüchtigkeit vergleichbare Trennfaktoren, soweit sie nahezu isoster sind. Die Anwesenheit mindestens einer Phenylgruppe und beider Estergruppen erweist sich als notwendige Bedingung

für die quantitative Enantiomerentrennung der Ester, aber die Perfluoracylgruppe kann durch Acetat ersetzt werden, wie an 1.2-Diphenylethandiolderivaten gezeigt wird. Da die Carbonylgruppen des Substrats für die spezifische Wechselwirkung verantwortlich sind, erfolgt auch bei dem Diketon 3.4-Diphenylhexandion-2.5 eine quantitative Trennung. PFP-Derivate der Atropisomeren 2.2'-Diamino-1.1'-binaphthyl und 2.2'-Binaphthol werden bei 180°C quantitativ in die Enantiomeren getrennt, wobei keine Racemisierung beobachtet wird. Ein gemeinsames Modell zur Erklärung der Elutionsreihenfolge zeigt, daß Substrate, deren Carbonylgruppen einen positiven Diederwinkel einschließen, stärker retardiert werden, als ihre Antipoden. Unter Einbeziehung von Stickstoffsubstraten wird ΔH an Chirasil-Val und dem Silikon SE 30 ($\hat{=}$ Beladung Null) nach einer einfachen Methode bestimmt, deren Genauigkeit ausreicht, die Signifikanz von C=O···H-N - Wasserstoffbrücken für den Mechanismus der gaschromatographischen Enantiomerentrennung nachzuweisen.Aufgrund bekannter Untersuchungen und Berechnungen zur Konformation vergleichbarer L-Valinderivate erfolgt die Wechselwirkung von Chirasil-Val mit Diestersubstraten bevorzugt in einer Konformation der Diamid-Seitenketten, die mit der R-α-Helix bestimmter Peptide verglichen werden kann. Die beiden NH-Gruppen sind in Richtung des Substrats orientiert und schließen einen negativen Diederwinkel ein. Die Einstellung dieser Konformation wird durch die Separierung der Diamid-Reste durch das Polysiloxangerüst ermöglicht.Die Kombination ungleicher Diederwinkel von Selektor und Selektand, die als Prinzip der komplementären helicalen Chiralität

bezeichnet werden könnte, verleiht den cyclischen Assoziaten erhöhte Stabilität; die Ursachen werden an Modellen diskutiert.

Das chirale Erkennen in Metallkomplexen wird am Beispiel der $Ni(acac)_2$-Diolkomplexe untersucht. Neben Ligand-Ligand-Wechselwirkungen in der Peripherie der Koordinationssphäre sind auch Orbitalwechselwirkungen in der unmittelbaren Umgebung des Koordinationszentrums zu betrachten. Das trifft insbesondere für die voluminösen π-Systeme von β-Diketonatliganden zu. In bestimmten Diolkonformationen werden asymmetrische O-Atome induziert.

Das chirale Erkennen mit NMR-Verschiebungsreagentien ist nur empirisch zu beschreiben, da eine beträchtliche Anzahl verschiedener Komplexe einer raschen Interconversion unterliegen. Bei allen untersuchten Oxiranen wird H_B am stärksten aufgespalten. Daraus wird geschlossen, daß die eingesetzten Lanthanidverschiebungsreagentien das Oxiran-Sauerstoffatom bevorzugt von der dem Rest R abgewandten Seite her angreifen. Die berichtete Enantiomerendifferenzierung von 1.2-Epoxypropan mit $Eu(tbc)_3$ konnte nicht reproduziert werden.

Eine Reihe von Systemen werden auf ihr Verhalten hinsichtlich des chiralen Erkennens von p-Bromphenylverbindungen im Vergleich zu den sterisch gehinderten o-Bromverbindungen getestet. Während bei der klassischen Enantiomerentrennung, bei der chromatographischen Enantiomerentrennung an Chirasil-Val und bei mikrobiologischer Reduktion eine Verschlechterung des chiralen Erkennens durch Störung von spezifischen

Mechanismen beobachtet wird, tritt im Fall des o-Bromstyrol-oxids eine drastische Verbesserung des chiralen Erkennens durch das NMR-Verschiebungsreagens $Yb(hfbc)_3$ ein, da die Vielfalt möglicher Selektor-Selektand-Komplexe eingegrenzt wird.

L E B E N S L A U F

Am 19.Februar 1950 wurde ich, Bernhard Koppenhöfer, als Sohn des Schreinermeisters Alois Koppenhöfer und seiner Ehefrau Eugenie, geb. Kilb, in Schwäbisch Hall geboren.
Die Volksschule besuchte ich von 1956 bis 1960 in Schwäbisch Hall. 1960 trat ich in die Realschule ein und wechselte 1961 an das Gymnasium bei St.Michael in Schwäbisch Hall, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.
Das Studium der Chemie begann ich im Oktober 1968 in Tübingen, wo ich nach einem schweren Autounfall 1972 das Vordiplom abschloß. Im Mai 1975 legte ich die mündliche Prüfung des Hauptdiploms in Chemie ab.
Die experimentelle Diplomarbeit fügte sich unter der Leitung von Prof. Dr. E. Bayer bis Mai 1976 an.
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1976 bis Januar 1979 unter der Leitung von Prof. Dr. E. Bayer am Institut für Org. Chemie der Universität Tübingen durchgeführt.
Seit dem 9.April 1973 bin ich verheiratet und habe zwei Kinder.

Meine akademischen Lehrer waren:

E.Bayer, E.Breitmaier, G.Häfelinger, M.Hanack, V.Hoffmann, G.Jung, G.Kortüm, W.Krauss, H.Mauser, E.Müller, H.Rau, A.Rieker, W.Rüdorff, V.Schurig, F.F.Seelig, W.Voelter, W.Zeil.

ifo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/64321